

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Doença Inflamatória Intestinal**

## **O Papel dos Medicamentos Biológicos na Terapêutica**

**Cláudia Maria Morgado dos Santos**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2017**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Doença Inflamatória Intestinal**

## **O Papel dos Medicamentos Biológicos na Terapêutica**

**Cláudia Maria Morgado dos Santos**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Prof. Doutor Rui Manuel Amaro Pinto**

**2017**



## Resumo

A Doença Inflamatória Intestinal é uma patologia crónica que inclui essencialmente a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. A evolução desta doença é intermitente e inesperada, intercalando-se períodos de exacerbação aguda com períodos de remissão, sendo considerada como uma patologia incapacitante e que diminui drasticamente a qualidade de vida do doente. A sua incidência e prevalência têm sofrido um aumento significativo sugerindo assim o seu aparecimento como doença global. Embora a etiologia desta patologia permaneça desconhecida, existem evidências crescentes de que a Doença Inflamatória Intestinal se desenvolve em indivíduos geneticamente suscetíveis, devido à influência de fatores exógenos e endógenos, que condicionam uma resposta inflamatória inapropriada.

Esta patologia tem sido alvo de inúmeras investigações, uma vez que ainda não se conhece a sua cura. O tratamento engloba principalmente a terapêutica farmacológica e cirúrgica, incluindo também a terapêutica nutricional. O objetivo da terapêutica farmacológica é controlar os sintomas e a atividade da doença, induzir a remissão e prevenir as recidivas, otimizar a qualidade de vida dos doentes, minimizar as complicações e evitar a cirurgia. A abordagem farmacológica é constituída pela terapêutica não biológica (antibióticos, aminossalicilatos, corticosteróides e imunomoduladores) e pela terapêutica biológica. Atualmente é utilizada uma abordagem “step-up” e, portanto, os imunomoduladores e os biológicos são utilizados somente quando ocorre resposta inadequada ou intolerância dos doentes à terapêutica convencional, com exceção dos doentes que apresentem um prognóstico mais hostil e, cujos benefícios de um tratamento inicial mais agressivo ultrapassem os riscos que lhes estão associados. Atualmente estão aprovados para a Doença Inflamatória Intestinal os inibidores do TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol) os inibidores da interleucina (Ustekinumab) e os antagonistas da integrina (Vedolizumab, Natalizumab). A utilização dos biológicos permite a cicatrização da mucosa intestinal, diminuindo as complicações resultantes da doença, as hospitalizações e a necessidade de cirurgia, permitindo assim melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes. Apesar das imensas vantagens associadas aos biológicos enfrentam-se vários desafios como as respostas inadequadas e as falhas no tratamento, sendo por isso essencial a implementação de um programa de monitorização laboratorial, no qual se realiza o doseamento do fármaco e do respetivo anticorpo antifármaco, o que permite garantir a eficácia do tratamento e o uso racional desta terapêutica.

Atualmente encontram-se vários biológicos em desenvolvimento para a Doença Inflamatória Intestinal, sendo que a maioria das novas moléculas visam a ativação de células T, moléculas de adesão ou citocinas pró-inflamatórias.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal, Terapêutica não biológica, Medicamentos Biológicos, Terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , Inibidores das Interleucinas, Antagonistas das Integrinas.

## Abstract

The inflammatory bowel disease it's a chronic disease that which essentially includes Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. The evolution of this disease it's intermittent and unexpected, alternating between periods of acute exacerbation and periods of remission, being considered as a incapacitating pathology is that drastically reduces the patient quality of life. It's incidence and prevalence has suffer an increase thus suggesting its emergence as a global disease. Although the etiology of this pathology remains unknown, there are growing evidences that the inflammatory bowel disease develops in individuals genetically prone, due to the influence of exogenous and endogenous factors, which condition an inappropriate inflammatory response.

This pathology has been the target of numerous investigations, once that its cure is unknown. The treatment mainly includes pharmacological and surgical therapeutics, including also nutritional therapy. The goal of pharmacological therapy is to control the symptoms and the disease activity, induce remission and to prevent recurrences, optimize patient's quality of life, minimizing complications and avoiding surgery. The pharmacological approach consists of non-biologic therapy (antibiotics, aminosalicylates, corticosteroids and immunomodulators) and by the biologic therapy. Currently it's used the step-up approach, therefore, the immunomodulatory and biologics are used only when a inadequate response occurs or the patients intolerance to the conventional therapy, with the exception of patients that have a more hostile prognosis, which the benefits from a more aggressive initial treatment exceed the risks associated with them. Currently are approved for the Inflammatory Bowel disease the inhibitors of TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol) inhibitors of interleukin (Ustekinumab) and integrin antagonists (Vedolizumab, Natalizumab). The use of biologics allows the mucosal healing, reducing the complications resulting from the disease, the hospitalizations and the need for surgery, allowing this way for the patient's life quality to improve significantly. Despite the immense advantages associated to biologics there are many challenges such as inadequate responses and treatment failures, therefore its essential the implementation of a laboratory monitoring program, in which it's performed a monitoring drug levels and the respective antidrug antibodies, that ensures the effectiveness of the treatment and the rational use of this therapy.

Currently there are several biologics in development for the inflammatory bowel disease, being that most of the new molecules aim at activating the T cells, adhesion molecules or proinflammatory cytokines.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, non-biologic therapy, biologic drugs, anti-TNF- $\alpha$  therapy, inhibitors of interleukin, integrin antagonists.

## Agradecimentos

Ao Professor Rui Pinto, quero agradecer a partilha dos seus conhecimentos e toda a confiança demonstrada ao longo da realização desta monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e a todos os professores que fizeram parte deste percurso, quero agradecer todos os conhecimentos transmitidos.

À minha família, principalmente aos meus pais e à minha irmã, quero agradecer pelo amor, apoio incondicional e pela força que me transmitiram e que tanto ajudou a ultrapassar as adversidades que ocorreram.

Aos meus amigos, quero agradecer todo o apoio, por serem sempre tão compreensivos, por me transmitirem sempre uma enorme força e por nunca duvidarem das minhas capacidades.

Aos meus colegas e amigos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, quero agradecer toda a cooperação, toda a força, todo o apoio e toda a amizade ao longo destes cinco anos.

## Abreviaturas

**DII:** Doença Inflamatória Intestinal

**DC:** Doença de Crohn

**CU:** Colite Ulcerosa

**CI:** Colite Indeterminada

**VSE:** Velocidade de Sedimentação Eritrocitária

**TNF- $\alpha$ :** Fator de necrose tumoral  $\alpha$

**IL-1:** Interleucina-1

**IL-6:** Interleucina-6

**QV:** Qualidade de vida

**5-ASA:** Ácido 5-amino-salicílico

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico

**RNA:** Ácido ribonucleico

**TPMT:** Tiopurina metiltransferase

**IL-2:** Interleucina-2

**IL-3:** Interleucina-3

**IL-4:** Interleucina-4

**IFN- $\gamma$ :** Interferão gama

**IL-12:** Interleucina-12

**IL-23:** Interleucina-23

**IL-10:** Interleucina-10

**IL-11:** Interleucina-11

**Ig:** Imunoglobulina

**IV:** Intravenosa



**FDA:** Food and Drug Administration

**EMA:** Agência Europeia do Medicamento

**PEG:** Polietilenoglicol

**HIV:** Vírus da imunodeficiência humana

**PML:** Leucoencefalopatia multifocal progressiva

**MAd-CAM-1:** Molécula de adesão celular 1

**VCAM-1:** Molécula de adesão celular vascular 1

**Células NK:** Células natural killer

**SNS:** Serviço Nacional de Saúde

**AIM:** Autorização de Introdução no Mercado

**TGF- $\beta$ 1:** Fator transformador de crescimento  $\beta$ 1

**mRNA:** Ácido ribonucleico mensageiro

.

## Índice

1. Objetivos.....	12
2. Materiais e Métodos .....	13
3. Doença Inflamatória Intestinal .....	14
4. Abordagem Terapêutica .....	18
4.1. Terapêutica não biológica .....	19
4.1.1. Aminossalicilatos.....	19
4.1.2. Antibióticos .....	21
4.1.3. Corticosteróides .....	21
4.1.4. Imunomoduladores/Imunossupressores .....	22
4.2. Cirurgia.....	26
4.3. Terapêutica biológica .....	28
4.3.1. Agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ .....	29
4.3.2. Agentes biológicos antagonistas das integrinas .....	38
4.3.3. Agentes biológicos inibidores das interleucinas .....	41
4.3.4. Monitorização Terapêutica dos Medicamentos Biológicos .....	43
4.3.5. Biossimilares .....	44
4.4. Abordagem Terapêutica “step-up” e “top-down” .....	47
4.5. Novas abordagens terapêuticas .....	49
5. Papel do Farmacêutico.....	51
6. Conclusão .....	52
7. Referências Bibliográficas.....	54

## Índice de Figuras

Figura 1 Patogénese da DII .....	16
Figura 2 Terapêutica farmacológica consoante a severidade da DII.....	18
Figura 3 Estrutura química da sulfassalazina .....	19
Figura 4 Metabolismo da azatioprina .....	23
Figura 5 Biomarcadores da mucosa intestinal envolvidos na DII e alvos terapêuticos dos biológicos .....	28
Figura 6 Estrutura e modo de ação do infliximab .....	30
Figura 7 Estrutura e modo de ação do adalimumab .....	32
Figura 8 Estrutura e modo de ação do golimumab.....	33
Figura 9 Estrutura e modo de ação do certolizumab pegol .....	35

Figura 10 Imunogenicidade dos biológicos anti-TNF- $\alpha$ .....	37
Figura 11 Estrutura e modo de ação do natalizumab.....	39
Figura 12 Estrutura e modo de ação do vedolizumab .....	40
Figura 13 Estrutura e modo de ação do ustecinumab .....	42
Figura 14 Diferentes abordagens terapêuticas na DII .....	47

## Índice de Tabelas

Tabela 1 Diagnóstico diferencial entre CU e DC .....	14
Tabela 2 Sintomas da DII e a alimentação .....	16
Tabela 3 Principais aspetos a considerar na terapêutica da DII .....	18
Tabela 4 Limitações da terapêutica não biológica.....	19
Tabela 5 Características dos principais aminossalicilatos.....	19
Tabela 6 Principais efeitos adversos da utilização de antibióticos .....	21
Tabela 7 Principais efeitos adversos e potenciais complicações da utilização de corticosteróides .....	21
Tabela 8 Diferentes vias de administração dos corticosteróides .....	22
Tabela 9 Metotrexato e as doses de indução e manutenção da remissão na DII.....	24
Tabela 10 Principais efeitos adversos da utilização do metotrexato .....	24
Tabela 11 Principais efeitos adversos dos inibidores da calcineurina.....	25
Tabela 12 Principais características dos imunomoduladores .....	25
Tabela 13 Principais motivos que levam à necessidade de cirurgia.....	26
Tabela 14 Opções cirúrgicas na DII .....	27
Tabela 15 Vantagens dos agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ na DII.....	29
Tabela 16 Inibidores do TNF- $\alpha$ aprovados para a DII .....	29
Tabela 17 Efeitos adversos inerentes à utilização do infliximab.....	31
Tabela 18 Doentes cuja utilização do infliximab está contraindicada.....	31
Tabela 19 Efeitos adversos inerentes à utilização do adalimumab .....	33
Tabela 20 Doentes cuja utilização do adalimumab está contraindicada .....	33
Tabela 21 Efeitos adversos inerentes à utilização do golimumab .....	34
Tabela 22 Doentes cuja utilização do golimumab está contraindicada .....	34
Tabela 23 Efeitos adversos inerentes à utilização do certolizumab pegol .....	36
Tabela 24 Estratégias utilizadas na perda de resposta a um biológico anti-TNF- $\alpha$ .....	37
Tabela 25 Antagonistas da integrina aprovados para a DII.....	38
Tabela 26 Efeitos adversos inerentes à utilização do natalizumab.....	39
Tabela 27 Fatores que aumentam o risco de PML .....	39

Tabela 28 Doentes cuja utilização do natalizumab está contraindicada.....	40
Tabela 29 Efeitos adversos inerentes à utilização do vedolizumab.....	40
Tabela 30 Doentes cuja utilização do vedolizumab está contraindicada.....	41
Tabela 31 Estratégias utilizadas na perda de resposta a um biológico antagonista das integrinas .....	41
Tabela 32 Dose de indução recomendada de ustecinumab .....	42
Tabela 33 Efeitos adversos inerentes à utilização do ustecinumab .....	42
Tabela 34 Doentes cuja utilização do ustecinumab está contraindicada .....	43
Tabela 35 Comparação entre os medicamentos genéricos e os medicamentos biológicos .....	44
Tabela 36 Comparação das características do desenvolvimento dos genéricos e dos biológicos .....	45
Tabela 37 Biossimilares aprovados na DII.....	46
Tabela 38 Futuros potenciais agentes para a DII.....	49

# 1 Objetivos

O objetivo da presente monografia é realizar uma revisão bibliográfica que incida no tratamento da Doença Inflamatória Intestinal, incidindo principalmente sobre os medicamentos biológicos no tratamento desta doença, abordando os biológicos já aprovados e utilizados nesta patologia, assim como os dados sobre a sua eficácia e segurança.

## **2 Materiais e Métodos**

A elaboração desta monografia teve como base a análise, interpretação e síntese de vários artigos científicos originais e de revisão, publicados entre os anos de 2000 a 2017. Para a pesquisa foram utilizadas várias palavras-chave individualmente ou em diferentes combinações: Doença Inflamatória Intestinal, Terapêutica não biológica, Medicamentos biológicos, Terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , Inibidores das Interleucinas, Antagonistas da Integrina. As fontes utilizadas para a obtenção dos vários artigos foram a plataforma Pubmed, o Google académico e ainda as páginas referentes à EMA e ao FDA.

### 3 Doença Inflamatória Intestinal

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é a denominação geral para todo o conjunto de patologias que envolvem inflamação idiopática e crónica do trato gastrointestinal. A evolução desta doença é intermitente e inesperada, intercalando-se períodos de remissão dos sintomas, de duração variável, denominados de fase inativa da doença, com períodos de progressão com intensidade e duração muito variável, denominados de fase ativa da doença. (1-5)

O diagnóstico é realizado essencialmente com base em dados clínicos, histopatológicos e endoscópicos, utilizando-se também dados radiológicos e bioquímicos (biomarcadores sorológicos e fecais). A DII divide-se em Doença de Crohn (DC), Colite Ulcerosa (CU) e, Colite Indeterminada (CI) ou DII não classificável, quando não é possível estabelecer um diagnóstico diferenciado de CU ou DC. (1,5-9) A tabela 1 sintetiza as principais diferenças entre a CU e a DC.

**Tabela 1 Diagnóstico diferencial entre CU e DC, adaptado de (1,2,6,8,10-25)**

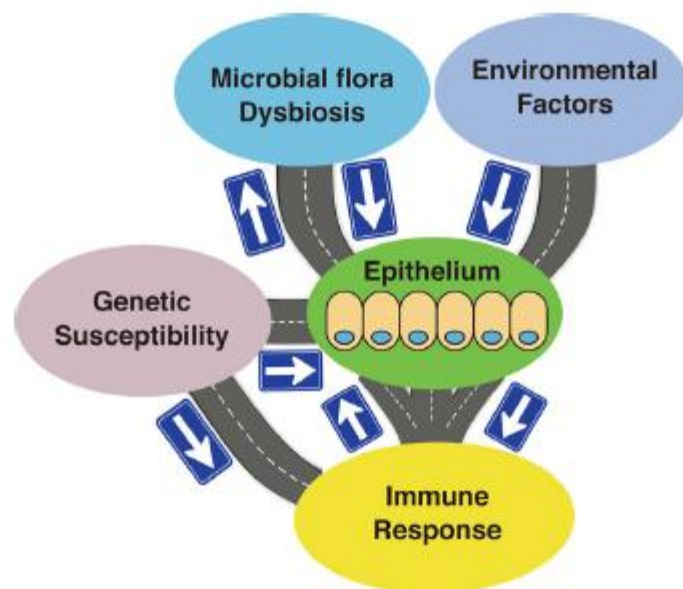
	DC	CU
Manifestações clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cólica abdominal intensa;</li> <li>▪ Diarreia crónica;</li> <li>▪ Vômitos;</li> <li>▪ Febre;</li> <li>▪ Perda ponderal e desnutrição;</li> <li>▪ Obstrução intestinal;</li> <li>▪ Desenvolvimento de estenose, fístulas, abscessos e doença perianal;</li> <li>▪ Presença de massa abdominal;</li> <li>▪ Manifestações extraintestinais (principalmente a nível ocular, da pele e das articulações).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cólica abdominal;</li> <li>▪ Diarreia de pouco volume;</li> <li>▪ Presença de sangue e muco nas fezes;</li> <li>▪ Tenesmo.</li> </ul>
Dados endoscópicos, radiológicos e histopatológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inflamação granulomatosa e transmural segmentar;</li> <li>▪ Pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, sendo que o íleo terminal e o cólon são os locais mais afetados;</li> <li>▪ Presença de lesões perianais.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inflamação superficial e difusa da mucosa e/ou submucosa do intestino;</li> <li>▪ Pode afetar o cólon e o reto;</li> <li>▪ Presença de erosões pouco profundas e úlceras;</li> <li>▪ Sangramento espontâneo;</li> <li>▪ Distorção da</li> </ul>

	estrutura das criptas.
Marcadores sorológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proteína C reativa (5-200 mg/L);</li> <li>▪ VSE;</li> <li>▪ Anticorpos anti-Saccharomyces (mais prevalentes na DC);</li> <li>▪ Anticorpos anti-citoplasma dos neutrófilos perinucleares atípicos (mais prevalentes na CU).</li> </ul>
Marcadores fecais	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pesquisa de leucócitos radiomarcados nas fezes;</li> <li>▪ Calprotectina;</li> <li>▪ Lactoferrina.</li> </ul>

A incidência e a prevalência da DII têm sofrido um aumento significativo sugerindo assim o seu aparecimento como doença global. (26, 27) Estima-se que ocorram entre 5 a 10 novos casos de DC e entre 10 a 20 novos casos de CU por cada 100 mil indivíduos num ano. Sendo que as taxas de incidência tendem a ser superiores nos países desenvolvidos e nas classes socioeconômicas mais elevadas comparativamente com os países em desenvolvimento, estas diferenças são maioritariamente devido aos diferentes estilos de vida e ao ambiente envolvente. (13, 15, 16, 26, 28, 29) A incidência da DII é semelhante entre ambos os géneros e pode surgir em qualquer faixa etária, contudo surge predominantemente entre os 15 e os 40 anos. (1, 15, 28, 30, 31)

Este aumento da incidência da DII parece ser devido a novos fatores ambientais, tais como a crescente urbanização e industrialização, uma vez que os fatores genéticos por si só não explicariam este aumento. (32) Embora a etiologia da DII ainda permaneça desconhecida, os resultados de investigações em modelos animais, no genoma humano e em ensaios clínicos apoiam que a DII se desenvolve em indivíduos geneticamente suscetíveis, devido à influência de fatores ambientais, que condicionam uma resposta inflamatória inapropriada e exacerbada a um antigénio (que pode tanto ser uma bactéria comensal como um agente infeccioso). A perda de tolerância à flora comensal e a expressão exacerbada de citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23) levam à resposta inflamatória intestinal, a qual provoca dano tecidual, promovendo o aparecimento da DII ou a sua reativação. (33-37). A DII surge devido à interação de múltiplos fatores, tanto a nível genético (variações no genoma, alterações na flora intestinal e distúrbios nas respostas imunitárias) como ao nível dos fatores ambientais (estilo de vida, hábitos tabágicos, dieta, apendicectomia, condições sanitárias e infeções prévias). O grau de severidade e a extensão da doença, assim como a diversidade de manifestações clínicas verificadas na DII é explicada pela influência de cada um destes fatores, que difere de indivíduo para indivíduo. (15, 28, 36-38) A figura 1 retrata a patogénese da DII.





**Figura 1 – Patogénese da DII, adaptado de (39).**

A DII é, na maior parte dos casos, incapacitante e responsável pela diminuição da qualidade de vida (QV) do doente. (1, 15) As variadas manifestações clínicas associadas a esta patologia vão apresentar repercussões no estado geral do indivíduo, muitas vezes associado também a alterações psicológicas, como a ansiedade, a angústia e a depressão. (40-43) Nos doentes mais jovens, para além das possíveis alterações psicológicas, verifica-se muitas vezes atraso do crescimento e do desenvolvimento sexual. (13, 15, 16) É também determinante para a redução da QV a cronicidade desta doença, as recidivas frequentes, o número de hospitalizações, a necessidade de cirurgia intestinal e as complicações associadas com o tratamento. (44) Assim sendo, é possível afirmar que a DII apresenta um grande impacto na saúde pública e na QV dos doentes. (15, 28) Na atualidade um dos objetivos terapêuticos da DII é a melhoria da QV. (45)

A DII afeta o trato gastrointestinal e, portanto a ingestão de certos alimentos vai afetar a sintomatologia. (46) Nestes doentes verifica-se frequentemente desnutrição tanto a nível proteico como a nível energético. (31, 47) Esta desnutrição pode ser devido a uma ingestão inadequada de alimentos, a uma má absorção dos nutrientes ou devido ao tratamento farmacológico. (31, 48) Portanto, uma nutrição adequada é essencial na DII, ainda que não promova a sua cura. É necessário adequar a dieta a cada pessoa e ao seu estado nutricional atual, uma vez que a DII é uma doença muito característica e que difere de indivíduo para indivíduo. (46)

O objetivo da terapia nutricional é alcançar ou manter o estado nutricional, fornecer o aporte necessário de nutrientes, diminuir os sintomas da doença e reduzir as possíveis complicações do pós-operatório. (31, 47) Os indivíduos com DII, principalmente os que apresentam problemas de absorção, apresentam um elevado risco de deficiências vitamínicas, podendo ser necessário a utilização de suplementos vitamínicos. (46) Na tabela 2 estão referidas as manifestações clínicas mais frequentes na DII e como as reduzir através da alimentação.

**Tabela 2 Sintomas da DII e a alimentação, adaptado de (31, 46, 48)**

Sintomas da DII	Alimentação
Diarreia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar alimentos picantes e gordurosos, álcool, cafeína e</li> </ul>

	lactose.
	▪ Beber muitos líquidos.
Flatulência	▪ Evitar alimentos picantes, legumes (ervilhas, feijão, couve, brócolos), bebidas gaseificadas, cafeína, alimentos açucarados e lactose.
	▪ Ingerir calmamente os alimentos.
Obstipação	▪ Beber muitos líquidos.
	▪ Aumentar a ingestão de fibras (a maioria dos doentes com DII precisam de ter atenção à quantidade de fibra que ingerem).
Subnutrição e perda de peso	▪ Comer quantidades reduzidas e muitas vezes ao longo do dia.
	▪ Ingerir alimentos ricos em proteínas, glícidos e lípidos.
	▪ Suplementos vitamínicos.
Má absorção	▪ Comer quantidades reduzidas e muitas vezes ao longo do dia.
	▪ Suplementos vitamínicos.

Pode ser benéfica a utilização de probióticos e prebióticos na DII. Os probióticos são microrganismos vivos, atenuados ou modificados, que alteram a flora intestinal, aumentando o número de bactérias benéficas ao intestino, encontram-se em alguns alimentos (iogurtes) ou em suplementos alimentares. Os prebióticos, por sua vez, são substâncias alimentares que contém na sua composição glícidos não digeríveis que favorecem o crescimento e a atividade das bactérias benéficas. (31, 46, 47) A nutrição parentérica é indicada quando o intestino não consegue absorver nutrientes suficientes, embora seja pouco frequente, esta situação pode ocorrer em casos de obstrução intestinal, síndrome do intestino curto, hemorragias, perfuração intestinal ou em doentes que não tolerem a nutrição entérica e que não apresentem um bom estado nutricional. (31, 46, 48)

## 4 Abordagem Terapêutica

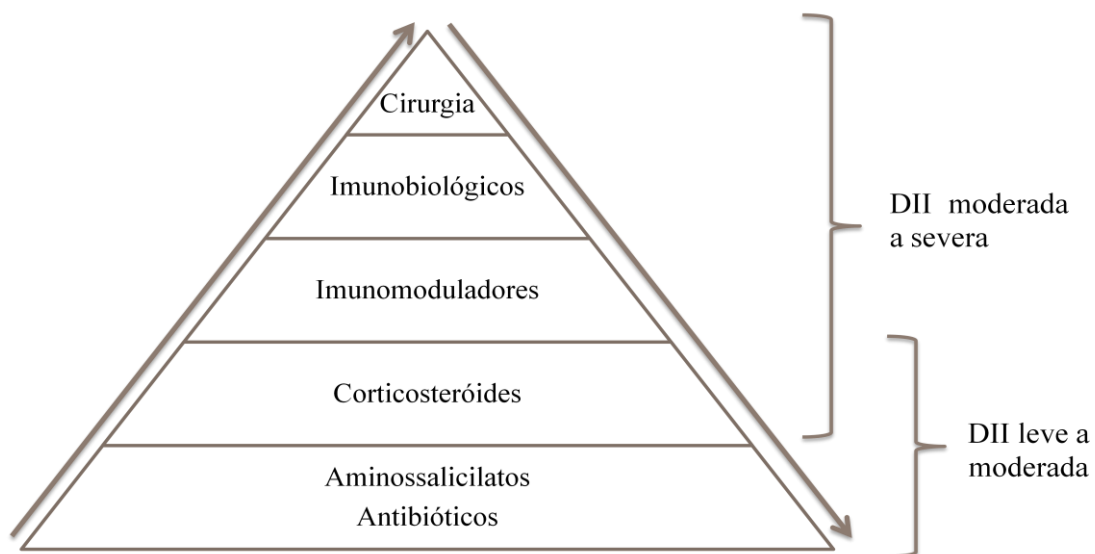
A DII tem sido alvo de inúmeras investigações, uma vez que ainda não se conhece a sua cura. (1) O tratamento da DII engloba principalmente a terapêutica farmacológica e cirúrgica, incluindo também a terapêutica nutricional. (49)

O objetivo da terapêutica farmacológica é controlar os sintomas e a atividade da doença, induzir a remissão e prevenir as recidivas, otimizar a QV dos doentes, minimizar as complicações e evitar a cirurgia. (11, 15, 26, 49, 50) Tendo em conta que a DII é uma patologia crónica, a terapêutica terá de ser realizada durante um longo período de tempo e, frequentemente, é necessário uma combinação de vários fármacos para controlar a doença. (15, 26) A tabela 3 refere os principais aspetos a ter em consideração na terapêutica da DII.

**Tabela 3 Principais aspetos a considerar na terapêutica da DII**, adaptado de (26)

- 
- Localização, fenótipo e severidade da doença;
  - Comorbidades e complicações;
  - Resposta sintomática individual;
  - Tolerância aos medicamentos;
  - Acesso do doente às opções diagnósticas e terapêuticas;
  - Evolução e duração da doença no passado, com a quantidade de recidivas num ano.
- 

O tratamento da DII baseia-se essencialmente no uso de aminossalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores e biológicos. A figura 2 relaciona a terapêutica farmacológica com a severidade da DII.



**Figura 2 – Terapêutica farmacológica consoante a severidade da DII**, adaptado de (11).

O objetivo da terapia nutricional é alcançar ou manter o estado nutricional, fornecer o aporte necessário de nutrientes, diminuir os sintomas da doença e reduzir as possíveis complicações do pós-operatório. (31, 47)

A cirurgia é necessária na grande maioria dos doentes, e envolve a remoção da porção do intestino afetada, sendo as recidivas bastante frequentes. (11, 15)

## 4.1 Terapêutica Não Biológica

A terapêutica não biológica abrange os aminossalicilatos, os corticosteróides, os antibióticos e os imunomoduladores. As suas limitações estão sintetizadas na tabela 4.

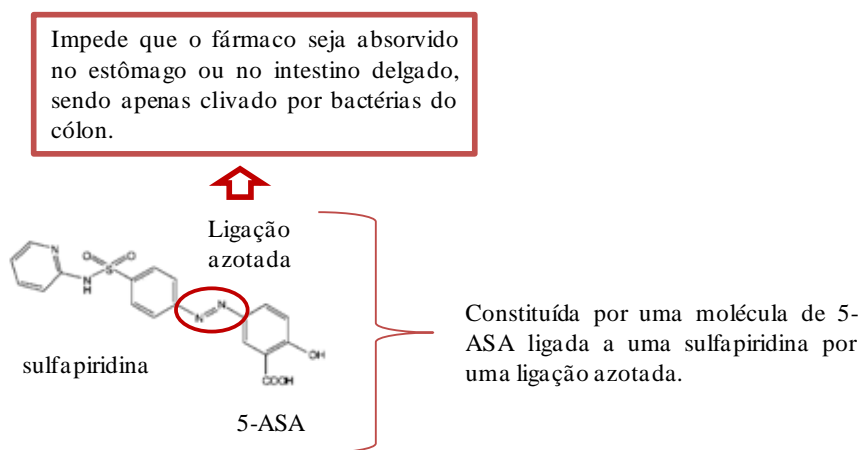
**Tabela 4 Limitações da terapêutica não biológica**, adaptado de (50)

- Início de ação lento;
- Elevada taxa de respostas incompletas;
- Risco significativo de reações adversas.

### 4.1.1 Aminossalicilatos

São fármacos anti-inflamatórios, derivados do ácido 5-amino-salicílico (5-ASA), utilizados como terapêutica de primeira linha na DII leve a moderada e na manutenção de remissões cirúrgicas. (26, 51, 52) Os aminossalicilatos devem ser utilizados numa primeira apresentação da DII ou quando se verifica uma única exacerbação inflamatória num ano. (53)

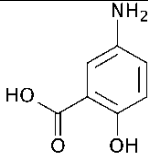
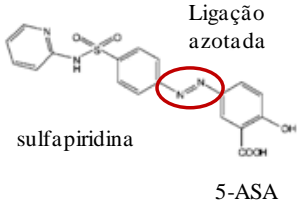

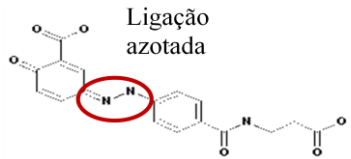
Os seus mecanismos de ação ainda não se encontram completamente esclarecidos, mas considera-se que atuam a nível da inibição da produção da IL-1 e do TNF- $\alpha$ , da ativação de processos apoptóticos, da neutralização de radicais livres e da inibição reversível das vias da lipoxigenase, diminuindo a resposta imunitária no lúmen intestinal e levando à atividade anti-inflamatória característica destes fármacos. (45, 50, 53) Os principais aminossalicilatos utilizados são a sulfassalazina, olsalazina, mesalazina e balsalazida. Estes fármacos encontram-se em formulações orais (comprimidos, grânulos e preparações em múltiplas matrizes) e em formulações para utilização retal (enemas e supositórios), permitindo uma melhor distribuição do fármaco nos locais de ação específicos. (26, 51, 52, 54) A estrutura química da sulfassalazina encontra-se especificada na figura 3 e a tabela 5 refere as principais características dos aminossalicilatos.



**Figura 3 – Estrutura química da sulfassalazina**, adaptado de (54).

**Tabela 5 Características dos principais aminossalicilatos**, adaptado de (45, 54-58)

Aminossalicilatos	Características	Estrutura Química
Mesalazina (5-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fármaco bastante seguro e bem tolerado;</li> <li>▪ Efeitos adversos são raros, mas</li> </ul>	

ASA)	<p>quando se verificam são graves (pancreatite, pleurite, miocardite);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorização da função renal, devido ao risco de nefrite intersticial.</li> </ul>	
Sulfassalazina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficaz no tratamento dos sintomas extraintestinais articulares;</li> <li>Elevada incidência de efeitos adversos, devido à sulfapiridina.</li> <li>Preferir os aminossalicilatos mais recentes (que não contêm sulfapiridina), exceto em doentes com DII e artrite associada;</li> <li>Administrar concomitantemente com ácido fólico, devido ao risco de anemia macrocítica.</li> </ul>	
Olsalazina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pró-fármaco com a mesma ligação azotada que a sulfassalazina, mas a sulfapiridina é substituída;</li> <li>Atua nos mesmos locais que a sulfassalazina (cólon);</li> <li>Apresenta menos efeitos adversos que a sulfassalazina e, portanto, é preferível, exceto em doentes com DII e artrite associada.</li> </ul>	
Balsalazida	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pró-fármaco com a mesma ligação azotada que a sulfassalazina, mas a sulfapiridina é substituída por um composto inerte;</li> <li>Atua nos mesmos locais que a sulfassalazina (cólon);</li> <li>Apresenta menos efeitos adversos que a sulfassalazina e, portanto, é preferível, exceto em doentes com DII e artrite associada.</li> </ul>	

Os aminossalicilatos apresentam um início de ação lento e, a sua eficácia máxima só pode ser observada após 4 semanas de tratamento. (59)

#### 4.1.2 Antibióticos

A utilização de antibióticos na terapêutica da DII é devido à crescente evidência do envolvimento da flora comensal na patogênese da doença. Verifica-se a alteração da flora intestinal e a presença de bactérias na mucosa inflamada, o que apoia a evidência da perda de tolerância imunológica às bactérias comensais na DII. (49, 52, 54, 64)

Os antibióticos são utilizados com o objetivo de manipular a flora comensal intestinal, sendo muitas vezes utilizada a administração concomitante de probióticos, no sentido de repor bactérias comensais. (65) Sendo utilizados para tratar complicações da doença, tais como a doença perianal, fístulas, tumorações inflamatórias (abscesso abdominal), crescimento bacteriano excessivo. (26) A administração de antibióticos nos doentes com CU deve ser realizada com especial precaução devido ao risco de desenvolvimento de colite pseudomembranosa. (52) Os antibióticos mais utilizados são o metronidazol e a ciprofloxacina, sendo mais comum a sua utilização na DC. (26, 45, 52) Na tabela 6 estão descritos os efeitos adversos mais comuns devido à utilização prolongada de antibióticos.

**Tabela 6 Principais efeitos adversos da utilização de antibióticos, adaptado de (52)**

- 
- Náuseas;
  - Anorexia;
  - Diarreia;
  - Erupção cutânea;
  - Infecções;
  - Neuropatia periférica.
- 

#### 4.1.3 Corticosteróides

Os corticosteróides são anti-inflamatórios potentes, produzem um rápido alívio dos sintomas e modulam a resposta imunológica. (26, 49, 60) São recomendados nas fases ativas da DII, quando não se verifica resposta adequada aos aminossalicilatos. (54, 61) Os corticosteróides induzem eficazmente a remissão em doentes com primeira apresentação da DII ou quando se verifica uma única exacerbação inflamatória num ano. Contudo, não são eficazes como terapia de manutenção e, apresentam efeitos adversos graves quando utilizados sistematicamente ou de forma contínua em tratamentos de longa duração. (26, 45, 49, 52, 62) Os principais efeitos adversos da utilização de corticosteróides encontram-se retratados na tabela 7.

**Tabela 7 Principais efeitos adversos e potenciais complicações da utilização de corticosteróides, adaptado de (52, 62)**

- 
- Alterações eletrolíticas e dos fluídos corporais (edema);
  - Osteoporose;
  - Necrose asséptica;
  - Úlceras pépticas;
  - Cataratas;
  - Disfunções neurológicas;
  - Disfunções endócrinas (intolerância à glicose, hiperglicemia, supressão adrenal, hirsutismo, acne);
  - Infecções;
  - Distúrbios psiquiátricos (psicoses);
-

- Atraso do crescimento em crianças;
- Dependência aos corticosteróides;
- Doentes podem tornar-se refratários aos corticosteróides.

Recomenda-se a administração concomitante de cálcio com vitamina D e a monitorização da glicémia e da pressão arterial em doentes a realizar tratamento com corticosteróides. (26) Deve utilizar-se a dose terapêutica eficaz (1mg/kg/dia), uma vez que doses mais baixas poderão levar à ineficácia da terapêutica e, não há evidências científicas de que essas doses reduzam os efeitos adversos. A administração da dose terapêutica de corticosteróides deve ser mantida durante duas semanas, altura em que geralmente se observa a remissão clínica e se deve iniciar o desmame gradual. (45)

A budesonida é um corticosteróide sintético, que apresenta uma ação anti-inflamatória local, mas com um menor efeito sistémico. Apresenta um menor risco de efeitos adversos associados aos corticosteróides, devido à sua rápida metabolização hepática. Em vários estudos realizados comparando a budesonida aos corticosteróides convencionais, não se verificou que esta fosse superior, apesar de ser mais segura, sendo portanto, uma boa alternativa a estes. (26, 51, 61, 63)

Os corticosteróides podem ser administrados por diversas vias consoante a localização e a severidade da doença. (26) A tabela 8 retrata as características das diferentes vias de administração dos corticosteróides.

**Tabela 8 Diferentes vias de administração dos corticosteróides**, adaptado de (45, 52,54,61)

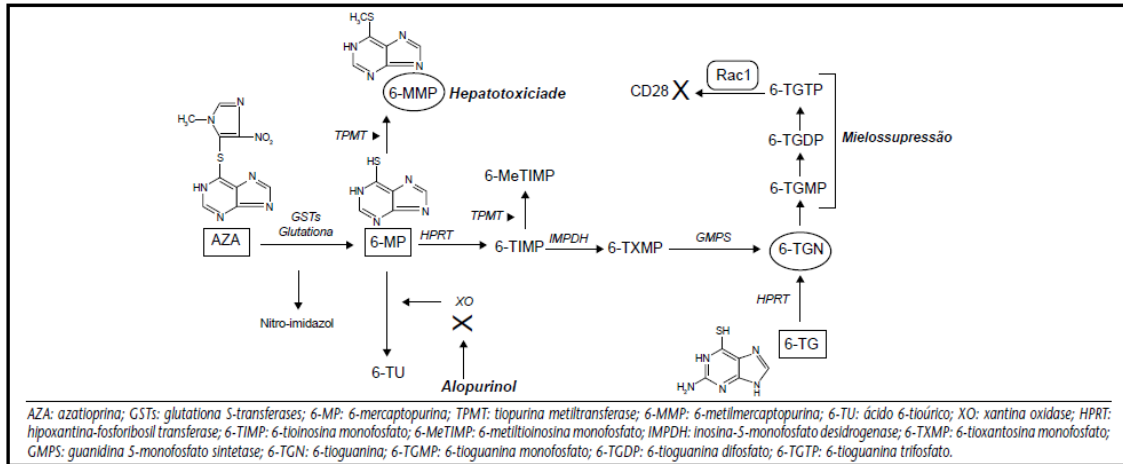
Via de administração	Corticosteróides utilizados	Situações em que são utilizados
Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolona;</li> <li>• Metilprednisolona;</li> <li>• Hidrocortisona.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes hospitalizados;</li> <li>• DII severa.</li> </ul>
Oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona;</li> <li>• Prednisolona;</li> <li>• Budesonida;</li> <li>• Dexametasona.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doentes com DII ativa refratários ao aminossalicilatos.</li> </ul>
Retal (enemas, preparações de espuma, supositórios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valerato de betametasona;</li> <li>• Propionato de beclometasona;</li> <li>• Metasulfobenzoato de prednisona;</li> <li>• Budesonida;</li> <li>• Hidrocortisona.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença distal.</li> </ul>

#### 4.1.4 Imunomoduladores/Imunossuppressores

As tiopurinas, como imunomoduladores, são utilizadas na terapêutica da DII como modificadores imunológicos de primeira linha. (66) Não são eficazes na indução da remissão, mas são eficazes como terapia de manutenção em doentes após a remissão com corticosteróides ou cirurgia, quando a remissão é difícil de manter apenas com aminossalicilatos. São também utilizadas quando ocorrem mais de duas exacerbações

inflamatórias num ano. (26, 51, 52, 66, 67) As tiopurinas são uma boa alternativa em doentes dependentes dos corticosteróides e em doentes refratários aos aminossalicilatos e aos corticosteróides. (45, 51, 52)

A azatioprina e a 6-mercaptopurina são as tiopurinas utilizadas no tratamento da DII, atuam como antagonistas das purinas, inibindo a síntese do DNA e do RNA e a síntese proteica, induzindo assim a imunossupressão. (68) A figura 4 retrata o metabolismo da azatioprina.



**Figura 4 – Metabolismo da azatioprina, adaptado de (68).**

A tiopurina metiltransferase (TPMT) é a enzima que está envolvida no metabolismo da azatioprina e da 6-mercaptopurina e que vai determinar a resposta terapêutica às tiopurinas. A baixa atividade da TPMT vai diminuir a metilação das tiopurinas, podendo ocorrer sobredosagem. A sua alta atividade vai levar a um excesso de produção de um metabolito tóxico (6-metilmercaptopurina), levando à inefetividade terapêutica das tiopurinas. (68) E, por isso mesmo, não se deve administrar tiopurinas em doentes que apresentam uma baixa atividade da TPMT, se for necessário administrar deve ser efetuado com uma dose de tiopurinas inferior à normal, com o intuito de evitar a sobredosagem. (26) As tiopurinas podem causar mielotoxicidade, com neutropenia ou pancitopenia, pelo que os parâmetros sanguíneos devem ser monitorizados regularmente através de um hemograma, mesmo em doentes que apresentem atividade da TPMT considerada como normal. (26, 54, 69) Deve também monitorizar-se a função hepática e renal, uma vez que estes fármacos podem também causar outros efeitos adversos como febre, erupções cutâneas, infeções, hepatite e pancreatite, aumentam também o risco de convulsões e de linfoma. (26, 51, 61, 67) Apesar dos graves efeitos adversos que podem ocorrer da utilização das tiopurinas, os benefícios parecem justificar o risco. (61)

O metotrexato é outro imunomodulador eficaz na indução e manutenção da remissão em doentes refratários às tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina), ou em doentes que apresentem baixa atividade da TPMT e apresentem duas ou mais exacerbações inflamatórias num ano. (26, 53, 69-72) O metotrexato bloqueia a síntese do DNA provocando a morte celular, sendo que na DII é utilizado devido ao efeito anti-inflamatório adicional. (54) A tabela 9 retrata a dose de metotrexato necessária para a indução e manutenção da remissão na DII.



**Tabela 9 Metotrexato e as doses de indução e manutenção da remissão na DII,** adaptado de (45, 70, 72)

	DC	CU
<b>Indução da remissão</b>	25 mg/semana	Poucos estudos foram realizados, mas estima-se que a taxa de resposta seja 60-70%.
<b>Manutenção da remissão</b>	15 mg/semana (67% dos doentes mantêm a remissão)	

Existem poucos estudos referentes à utilização do metotrexato em doentes com CU, como referido na tabela 9, e os estudos existentes são um pouco contraditórios, sendo que uns demonstram a eficácia deste imunomodulador em doentes com CU e outros demonstram que é ineficaz, assim sendo, mais estudos serão necessários. O metotrexato é considerado uma opção viável em doentes com CU em casos de poucas opções ou mesmo nenhuma. (26, 72, 73) No caso de doentes com DC, o metotrexato é uma excelente opção terapêutica para doentes intolerantes ou refratários às tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina). (26, 72)

A utilização do metotrexato deve ser evitada em mulheres jovens devido à possibilidade de gravidez. Isto porque o metotrexato pode ser genotóxico (provocar mutações genéticas), levar a anomalias congénitas e provocar abortos espontâneos. (26, 54) A tabela 10 sintetiza os principais efeitos adversos característicos da utilização deste imunomodulador.

**Tabela 10 Principais efeitos adversos da utilização do metotrexato,** adaptado de (54)

- Leucopénia;
- Pneumonite intersticial;
- Fibrose hepática.

Como referido na tabela 10 um dos possíveis efeitos adversos do metotrexato é a fibrose hepática, por isso mesmo, a utilização deste imunomodulador encontra-se geralmente contraindicada em doentes com obesidade mórbida e com problemas de alcoolismo. (54)

A ciclosporina e o tacrolimus, inibidores da calcineurina, são outro tipo de imunomoduladores, que são reservados para situações especiais. (26) Os inibidores da calcineurina inibem a produção da IL-2, IL-3, IL-4, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , inibindo assim os linfócitos T e, consequentemente, inibindo a progressão da inflamação. (74)

A utilização da ciclosporina é realizada quase exclusivamente em doentes com CU grave, refratária aos corticosteróides. A ciclosporina é muito eficiente na indução da remissão, mas não na manutenção desta remissão, sendo necessário administrar tiopurinas (azatioprina ou 6-mercaptopurina) para a manutenção da remissão a longo prazo. (26, 75) A ciclosporina não é utilizada em indivíduos com DC, uma vez que em vários estudos realizados não foi possível obter a indução da remissão com a sua administração. (74)

O tacrolimus é utilizado em doentes com DII submetidos a outros fármacos e que não obtiveram indução da remissão, sendo eficaz tanto em doentes com CU como com DC. De forma a garantir a sua eficácia são necessários níveis plasmáticos mínimos de 10-15 ng/L. (26, 76)

A utilização destes imunomoduladores durante um longo período de tempo pode levar ao aparecimento de alguns efeitos adversos, que se encontram sintetizados na tabela 11.

**Tabela 11 Principais efeitos adversos dos inibidores da calcineurina**, adaptado de (75, 77)

<b>Efeitos adversos menos comuns/ mais graves</b>	<b>Efeitos adversos mais comuns/ menos graves</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nefrotoxicidade;</li> <li>▪ Infecções oportunistas;</li> <li>▪ Neurotoxicidade;</li> <li>▪ Convulsões.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Parestesias;</li> <li>▪ Hipertensão arterial;</li> <li>▪ Cefaleias;</li> <li>▪ Alteração das provas hepáticas;</li> <li>▪ Hipercalemiemia;</li> <li>▪ Diarreia;</li> <li>▪ Alopecia;</li> <li>▪ Hiperplasia gengival.</li> </ul>

A utilização da ciclosporina e do tacrolimus deve ser interrompida após 6 meses de terapia, devido aos possíveis efeitos adversos ocorrentes da sua utilização a longo prazo, principalmente devido à possível nefrotoxicidade resultante da sua utilização. (26)

Na tabela 12 estão retratadas algumas características dos imunomoduladores (tiopurinas – azatioprina e 6-mercaptopurina, metotrexato e os inibidores da calcineurina – ciclosporina e tacrolimus).

**Tabela 12 Principais características dos imunomoduladores**, adaptado de (26)

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Podem ser utilizados em doentes com DII, dependentes dos corticosteróides, para reduzir ou mesmo eliminar essa dependência.</li> <li>▪ Podem ser utilizados quando os aminossalicilatos e os corticosteróides são ineficazes ou parcialmente eficazes.</li> <li>▪ Utilizam-se para manter a remissão da DII quando os aminossalicilatos falham.</li> <li>▪ Podem ser utilizados para o tratamento primário de fístulas.</li> <li>▪ São uma boa alternativa em caso de recidivas após a utilização de corticosteróides.</li> <li>▪ Podem ser utilizados após indução da remissão com corticosteróides, mantendo essa remissão e, permitindo retirar os corticosteróides, principalmente em casos de dependência aos mesmos.</li> <li>▪ As tiopurinas e o metotrexato podem ser utilizados em terapia concomitante com biológicos, para aumentar a sua eficácia e reduzir a formação de anticorpos antifármacos.</li> </ul>
--

## 4.2 Cirurgia

Apesar dos avanços já realizados na terapia farmacológica, a cirurgia ainda é necessária em 30-40% dos doentes com DC e em 20-30% dos doentes com CU, em algum momento durante a sua vida. (78) O risco de cirurgia parece estar relacionado com o fenótipo estenosante, com a doença perianal, com a presença de hábitos tabágicos, com a idade mais jovem aquando do diagnóstico e com o atraso no início do tratamento com os biológicos. (78, 79) Tanto na DC como na CU, a cirurgia pode ser realizada por vários motivos, ou como cirurgia urgente para corrigir complicações graves da doença ou como cirurgia eletiva. (26, 79) Na tabela 13 encontram-se resumidos os motivos que levam à realização de cirurgia.

**Tabela 13 Principais motivos que levam à necessidade de cirurgia**, adaptado de (26, 79, 80)

	DC	CU
Possíveis complicações que levam à necessidade de <b>cirurgia urgente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença refratária ao tratamento farmacológico;</li> <li>Doença fulminante;</li> <li>Hemorragias abundantes;</li> <li>Perfuração intestinal;</li> <li>Estenose e obstrução intestinal refratárias à terapêutica farmacológica;</li> <li>Formação de abscesso;</li> <li>Doença perianal refratária à terapêutica farmacológica;</li> <li>Fístula refratária ao tratamento farmacológico;</li> <li>Profilaxia e displasia do cancro do cólon;</li> <li>Megacólon tóxico (dilatação e perda de tonicidade do músculo no cólon).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença refratária ao tratamento farmacológico;</li> <li>Doença extraintestinal;</li> <li>Doença fulminante;</li> <li>Perfuração intestinal;</li> <li>Hemorragias abundantes do cólon;</li> <li>Obstrução intestinal;</li> <li>Profilaxia e displasia do cancro do cólon;</li> <li>Megacólon tóxico.</li> </ul>
Motivos para a realização de <b>cirurgia eletiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falha da terapêutica farmacológica no controlo dos sintomas (dor, perda de peso, febre, fadiga</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falha da terapêutica farmacológica no controlo dos sintomas crónicos graves;</li> <li>Intolerabilidade dos</li> </ul>

excessiva);	efeitos adversos
• Intolerabilidade dos	resultantes da
efeitos adversos	terapêutica
resultantes da	farmacológica;
terapêutica	• Risco aumentado
farmacológica.	de desenvolver
	cancro do cólon
	(após 10 anos de
	CU).

A cirurgia na DC raramente é curativa, uma vez que aparecem frequentemente recidivas após esta. Contudo, a cirurgia permite ao doente usufruir da melhor QV possível. A cirurgia na CU permite, tal como acontece na DC, uma significativa melhoria da QV e, uma melhoria clínica. (26) Tanto na DC como na CU existem várias opções cirúrgicas, essas opções encontram-se retratadas na tabela 14.

**Tabela 14 Opções cirúrgicas na DII, adaptado de (26, 81)**

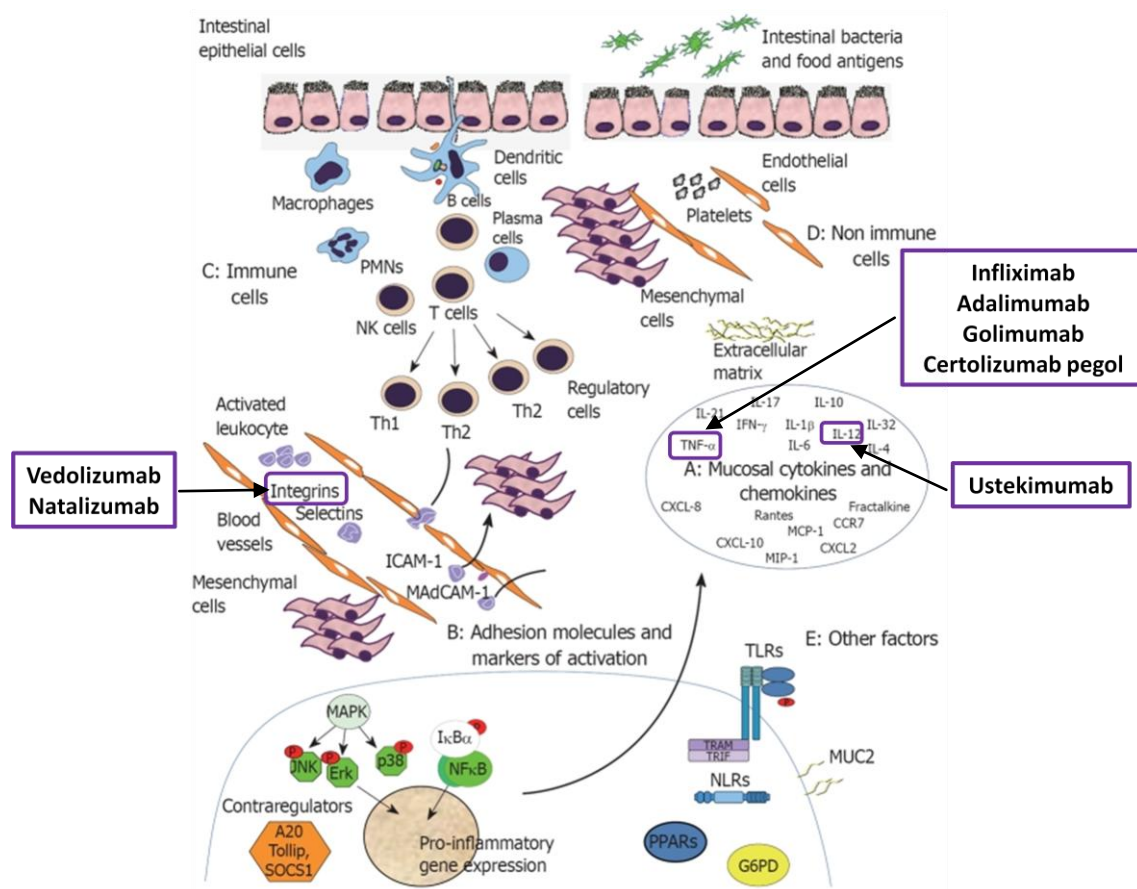
DC	CU
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drenagem dos abscessos;</li> <li>• Ressecção segmentar;</li> <li>• Estricturoplastia com preservação do intestino;</li> <li>• Anastomose ileorretal ou ileocólica;</li> <li>• Ressecção ileocólica;</li> <li>• Derivação temporária mediante ileostomia/colostomia em fístula perianal severa;</li> <li>• Ressecção ileocecal laparoscópica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proctocolectomia total mais ileostomia permanente;</li> <li>• Anastomose da bolsa ileoanal;</li> <li>• Pode ser considerada ressecção segmentar em doentes idosos ou com comorbidade extensa.</li> </ul>

Vários estudos demonstram que os aminossalicilatos e as tiopurinas (azatioprina e 6-mercaptopurina), principalmente as tiopurinas, são bastante eficazes na prevenção de recorrências após a cirurgia. Os antibióticos, como o metronidazol, também previnem as recorrências, mas a sua toxicidade a longo prazo limita a sua utilização. (50)

Existe uma grande controvérsia sobre a utilização de biológicos antes da cirurgia e o aumento da incidência de complicações durante o pós-operatório, principalmente a nível de infeções, mas também de outras complicações, tais como abscesso intra-abdominal e fístulas enterocutâneas. Vários estudos foram realizados e, embora os resultados de alguns deles sejam contraditórios, há evidências crescentes de que a cirurgia pode ser realizada com segurança em doentes submetidos à terapia biológica. (26, 78)

### 4.3 Terapêutica Biológica

Embora a etiologia da DII ainda não tenha sido completamente esclarecida, existem evidências científicas da ocorrência de uma disfunção da imunidade da mucosa intestinal. Em situações normais, a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23) e de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-11) regulam um equilíbrio entre os mecanismos inflamatórios. Na DII verifica-se uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, que vão induzir a expressão de recetores de moléculas de adesão que vão iniciar a migração leucocitária para os locais de inflamação, contribuindo assim para a resposta inflamatória descontrolada característica da DII. (82-84) O melhor conhecimento destes mecanismos e das moléculas implicadas na inflamação permitiu desenvolver os agentes biológicos. Os biológicos são anticorpos monoclonais que atuam seletivamente nas moléculas envolvidas na cascata inflamatória, permitindo um bloqueio imunitário dirigido para o problema, evitando assim a imunossupressão generalizada. A sua utilização tem aumentado drasticamente, uma vez que a terapêutica não biológica apenas é eficaz na indução e manutenção da remissão em 50% dos doentes, apresenta efeitos adversos significativos e, no caso dos corticosteróides, risco de dependência ou de resistência. Dessa forma, os biológicos são uma solução clínica bastante importante nesses casos. (37, 84) Os biológicos utilizados incluem os inibidores do TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol) os inibidores das interleucinas (Ustekinumab) e os antagonistas das integrinas (Vedolizumab, Natalizumab). (85-91) A figura 5 retrata os biomarcadores envolvidos na DII e os principais alvos terapêuticos dos biológicos (citocinas pró-inflamatórias, os seus recetores e as moléculas de adesão).



**Figura 5 – Biomarcadores da mucosa intestinal envolvidos na DII e alvos terapêuticos dos biológicos, adaptado de (83).****4.3.1 Agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$** 

O TNF- $\alpha$  é uma das principais citocinas pró-inflamatórias implicada na DII. Os biológicos anti-TNF- $\alpha$  ligam-se ao TNF- $\alpha$  e bloqueiam-no, desempenhando um importante papel na supressão imunitária, inibindo a inflamação e outros sintomas da DII. Os agentes biológicos inibidores do TNF- $\alpha$  revolucionaram o tratamento da DII, uma vez que permitiram atingir novos objetivos terapêuticos, como a cicatrização da mucosa intestinal, sendo uma excelente opção para doentes refratários ou intolerantes à terapêutica não biológica. Tem aumentado a evidência de que doentes que conseguem a cicatrização da mucosa apresentam uma remissão clínica mais prolongada, com maior tempo entre recidivas e uma redução da necessidade de hospitalizações e cirurgia. (90-92) A tabela 15 retrata a forma drástica como os biológicos anti-TNF- $\alpha$  alteraram o curso da doença e a vida dos doentes com DII.

**Tabela 15 Vantagens dos agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$  na DII, adaptado de (90, 93)**

- 
- Início de ação rápido;
  - Diminuição da necessidade de cirurgia e do número de hospitalizações;
  - Aumento da QV e da produtividade no trabalho;
  - Indução da remissão sem necessidade de corticosteróides;
  - Maior remissão clínica;
  - Cicatrização da mucosa (normalização endoscópica e histológica da mucosa).
- 

Os inibidores do TNF- $\alpha$  demonstraram eficácia na indução e manutenção da remissão e na cicatrização da mucosa afetada na DII moderada a grave. Atualmente estão aprovados para a DII o infliximab, o adalimumab, o golimumab e o certolizumab pegol, sendo que a sua eficácia é comparável. (85-92, 94-98) A tabela 16 sintetiza os biológicos anti-TNF- $\alpha$  e as indicações terapêuticas para os quais foram aprovados no contexto da DII.

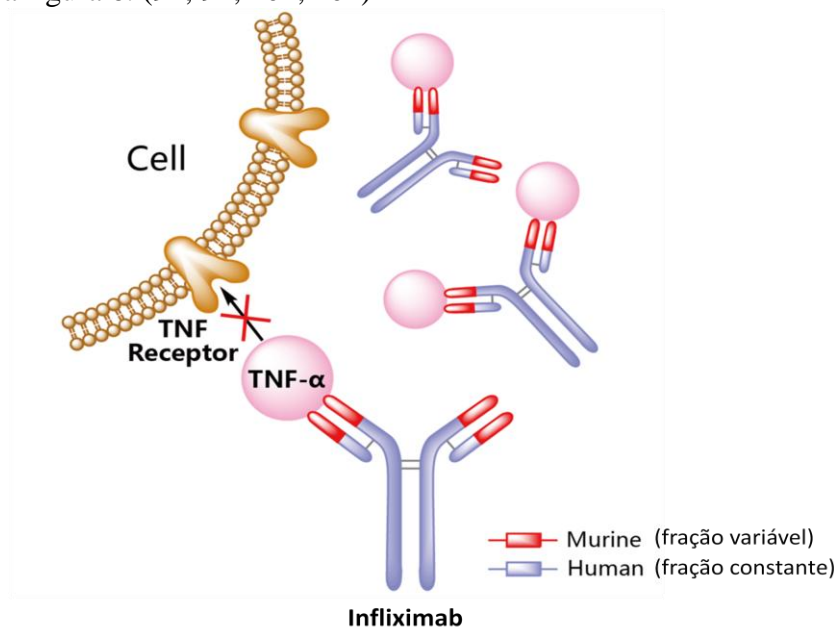
**Tabela 16 Inibidores do TNF- $\alpha$  aprovados para a DII, adaptado de (85-91)**

<b>Inibidores do TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Indicações Terapêuticas</b>	<b>Aprova a sua utilização</b>
Infliximab	DII moderada a grave e DC fistulizante em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica. Pode ser utilizado a partir dos 6 anos.	EMA e FDA
Adalimumab	DII moderada a grave, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica. Pode ser utilizado a partir	EMA e FDA

	dos 6 anos.	
Golimumab	CU moderada a grave, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica.	EMA e FDA
Certolizumab pegol	DC moderada a grave, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica não biológica.	FDA

Os biológicos anti-TNF- $\alpha$  apresentam eficácia comprovada na fase ativa da DII, contudo, nos doentes que apresentem evidência de doença obstrutiva devem ser utilizados com precaução. Uma vez que a utilização destes inibidores pode provocar um agravamento da obstrução intestinal, com consequente necessidade de cirurgia. (99, 100)

O infliximab foi o primeiro biológico aprovado para a DII, e ainda é amplamente utilizado, embora seja administrado por via IV. Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico que se liga ao TNF- $\alpha$ , impedindo a ligação deste ao seu recetor. A fração constante deste anticorpo é do tipo IgG1 e a fração variável é de origem murina, como retratado na figura 6. (91, 92, 101, 102)



**Figura 6 – Estrutura e modo de ação do infliximab, adaptado de (92, 102).**

A dose aprovada deste inibidor do TNF- $\alpha$  para a DII é de 5mg/kg por perfusão endovenosa na semana 0, na semana 2 e na semana 6. A terapêutica de manutenção é realizada caso se verifique resposta clínica, nesse caso, os doentes passam a receber a perfusão endovenosa a cada 8 semanas, permitindo uma manutenção da remissão mais prolongada e uma diminuição do número de hospitalizações e de necessidade de cirurgia, aumentando assim a QV do doente. Verifica-se uma crescente evidência de dados que sustentam a eficácia e a segurança do infliximab na DII, tendo-se verificado um aumento significativo nas taxas de remissão e uma boa taxa de resposta clínica a este biológico. (102, 104-107) Todos os doentes são monitorizados em termos de

ocorrência de eventuais reações durante a perfusão (uma a duas horas de duração) e durante, pelo menos, uma hora após a sua realização. Para reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão, podem ser administrados outros medicamentos (anti-histamínicos, paracetamol, corticosteróides) aos doentes, antes ou durante o tratamento, ou pode diminuir-se a taxa de perfusão. (85, 102) A tabela 17 sintetiza alguns dos possíveis efeitos adversos inerentes à utilização do infliximab.

**Tabela 17 Efeitos adversos inerentes à utilização do infliximab**, adaptado de (85, 102, 108)

- 
- Hipersensibilidade;
  - Reações à perfusão (cefaleia, náuseas, tonturas, irritação e dor no local da perfusão, prurido);
  - Infecções virais (gripe, herpes labial);
  - Síndromes gripais e sinusite;
  - Infecções das vias respiratórias superiores (constipações);
  - Reativação de infecções (como a tuberculose);
  - Infecções do trato urinário;
  - Síndrome do tipo lúpus (sintomas semelhantes aos provocados pelo lúpus);
  - Aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca congestiva;
  - Linfomas.
- 

O TNF- $\alpha$  intervém em várias respostas imunitárias e, como tal, os inibidores do TNF- $\alpha$  podem afetar essas respostas facilitando o desenvolvimento de infeções. E, por isso mesmo, antes da utilização do infliximab, os doentes devem ser submetidos a testes para excluir a presença de tuberculose (teste da tuberculina negativo e radiografia ao tórax, uma vez que durante o tratamento com este inibidor pode ocorrer a reativação da tuberculose). Devem também ser realizados testes para excluir a presença da hepatite B e C e do HIV. (45, 102) A tabela 18 refere os doentes para os quais está contraindicada a utilização do infliximab.

**Tabela 18 Doentes cuja utilização do infliximab está contraindicada**, adaptado de (45, 85, 108)

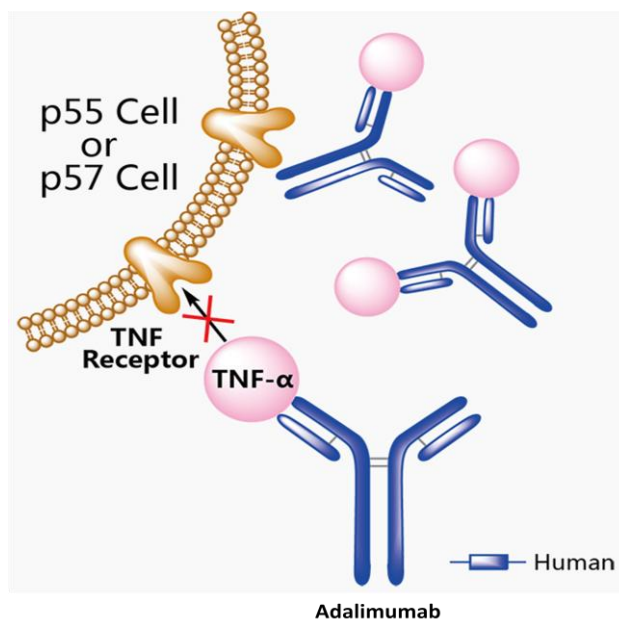
- 
- Antecedentes de hipersensibilidade ao infliximab;
  - Infecções graves clinicamente ativas (como a tuberculose, o doente deve realizar o tratamento desta infeção antes de iniciar a terapêutica com infliximab);
  - Insuficiência cardíaca moderada a grave.
- 

Apesar da boa taxa de resposta ao infliximab, alguns doentes são completamente refratários a este biológico, apresentam, portanto, uma resistência primária ou intrínseca ao fármaco. Outros doentes embora apresentem uma boa resposta inicial ao fármaco, posteriormente, essa resposta diminui, apresentando uma resistência secundária ou adquirida ao fármaco. Esta diminuição ou ausência de resposta parecem estar relacionadas com a farmacocinética deste biológico, com a inadequada concentração sérica do infliximab ou com a presença de anticorpos antifármaco em circulação, que vão reduzir ou mesmo anular a sua ação terapêutica. A formação de anticorpos antiinfliximab ocorre devido às características imunogénicas deste biológico. Verificou-se que os tratamentos episódicos com o infliximab são menos efetivos que os tratamentos de manutenção, ocorrendo nos primeiros uma maior frequência de anticorpos antifármaco. (91, 92, 109, 110) Nestes casos pode ser útil a utilização de



outro biológico anti-TNF- $\alpha$  (adalimumab, golimumab ou certolizumab pegol) que apresenta uma imunogenicidade inferior. (91, 102)

O adalimumab é um anticorpo monoclonal completamente humano. Foi o primeiro anticorpo humano aprovado para utilização na DII. Tal como o infliximab, liga-se ao TNF- $\alpha$ , impedindo a ligação deste ao seu recetor, como retratado na figura 7. Este inibidor é administrado por via subcutânea e apresenta a vantagem da autoadministração e a potencial diminuição da imunogenicidade comparativamente ao infliximab. (91,92, 101-103)



**Figura 7 – Estrutura e modo de ação do adalimumab**, adaptado de (92, 103).

O adalimumab é eficaz na indução e manutenção da remissão na DII, sendo também eficaz em doentes refratários ao tratamento com infliximab. A dose de indução recomendada com este inibidor do TNF- $\alpha$  é de 80mg na semana 0 e 40 mg na semana 2, se for necessária uma resposta mais rápida pode utilizar-se uma dose de 160 mg na semana 0 e de 80 mg na semana 2, contudo, o risco de ocorrência de efeitos adversos é superior. Posteriormente, a dose de manutenção recomendada é de 40 mg de duas em duas semanas, se a resposta for insuficiente pode aumentar-se a frequência da administração, passando a administração da dose de 40 mg a realizar-se semanalmente. A cicatrização da mucosa é alcançada maioritariamente após a terapia de manutenção contínua com o adalimumab. (86, 103, 111-116) Este inibidor do TNF- $\alpha$  apresenta um bom perfil de segurança, contudo, tal como acontece com os outros biológicos anti-TNF- $\alpha$ , manifesta um potencial risco de ocorrência de infeções graves devido à supressão imunológica característica do seu modo de ação. E, portanto, tal como acontece com o infliximab, os doentes devem ser submetidos a testes para excluir a presença de tuberculose (teste da tuberculina negativo e radiografia ao tórax, uma vez que durante o tratamento com este inibidor pode ocorrer a reativação da tuberculose). Devem também ser realizados testes para excluir a presença da hepatite B e C e do HIV. (86, 103, 108, 117) A tabela 19 sintetiza os possíveis efeitos adversos inerentes à utilização do adalimumab.

**Tabela 19 Efeitos adversos inerentes à utilização do adalimumab**, adaptado de (86, 103, 108, 117)

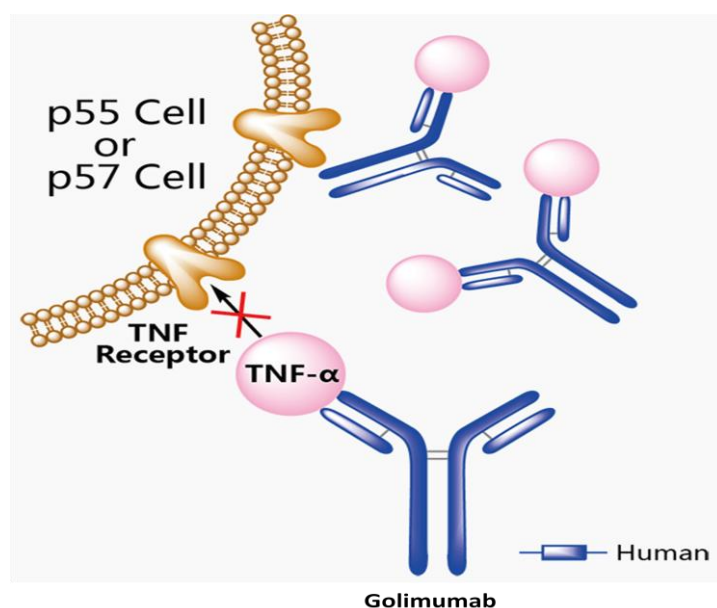
- Hipersensibilidade;
- Reações à perfusão (cefaleia, irritação e dor no local, prurido);
- Infecções virais (abscessos, herpes zoster e amigdalite);
- Infecções das vias respiratórias superiores;
- Septicemia;
- Distúrbios desmielinizantes;
- Reações alérgicas graves;
- Vasculite;
- Reativação de infecções (como a tuberculose e a hepatite B);
- Síndrome do tipo lúpus;
- Síndrome de Stevens-Johnson;
- Aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca congestiva;
- Leucemia;
- Linfomas.

A tabela 20 refere os doentes para os quais está contraindicada a utilização do adalimumab.

**Tabela 20 Doentes cuja utilização do adalimumab está contraindicada**, adaptado de (45, 86, 108)

- Antecedentes de hipersensibilidade ao adalimumab;
- Infecções graves clinicamente ativas (como a tuberculose);
- Insuficiência cardíaca moderada a grave.

O golimumab, tal como o adalimumab, é um anticorpo monoclonal completamente humano e, uma vez que é um inibidor do TNF- $\alpha$ , vai também ligar-se ao TNF- $\alpha$ , impedindo a ligação deste ao seu recetor, como retratado na figura 8.



**Figura 8 – Estrutura e modo de ação do golimumab**, adaptado de (92, 103).

A eficácia da administração deste biológico na indução da remissão foi superior ou similar quando administrado por via subcutânea comparativamente à sua administração

por via IV, verificando-se concentrações séricas de golimumab mais elevadas quando a administração ocorre por via subcutânea. Assim sendo, foi aprovado para administração por via subcutânea, exatamente como o adalimumab, uma vez que esta via de administração é mais vantajosa para o doente. (87, 92, 101-103, 117, 118) Este inibidor do TNF- $\alpha$  é eficaz na indução e manutenção da remissão na CU e permite a cicatrização da mucosa, assim como o infliximab e o adalimumab. A dose de indução recomendada é de 200mg na semana 0, seguida de uma dose de 100 mg na semana 2. A dose de manutenção recomendada é de 50 mg de 4 em 4 semanas, caso o doente apresente um peso corporal igual ou superior a 80 Kg, a dose de manutenção recomendada passa a 100 mg de 4 em 4 semanas. A resposta clínica é normalmente alcançada após as 12 semanas de tratamento, sendo que os doentes que não apresentem benefício clínico devem continuar com a administração de golimumab. (87, 90, 119) Este inibidor do TNF- $\alpha$  apresenta um bom perfil de segurança e eficácia consistente com os outros biológicos anti-TNF- $\alpha$ . Tal como o infliximab e o adalimumab, o principal efeito adverso da administração do golimumab é a ocorrência de infeções graves, devido à supressão imunológica provocada por eles. (90, 119) A tabela 21 refere os efeitos adversos inerentes à utilização do golimumab.

**Tabela 21 Efeitos adversos inerentes à utilização do golimumab, adaptado de (87)**

- 
- Hipersensibilidade;
  - Reações à perfusão;
  - Infeções virais e bacterianas;
  - Infeções das vias respiratórias superiores;
  - Septicémia;
  - Infeções causadas por fungos ou leveduras;
  - Tuberculose;
  - Distúrbios desmielinizantes;
  - Reações alérgicas graves;
  - Vasculite;
  - Reativação de infeções (como a tuberculose e a hepatite B);
  - Síndrome do tipo lúpus;
  - Aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca congestiva;
  - Leucemia;
  - Linfomas.
- 

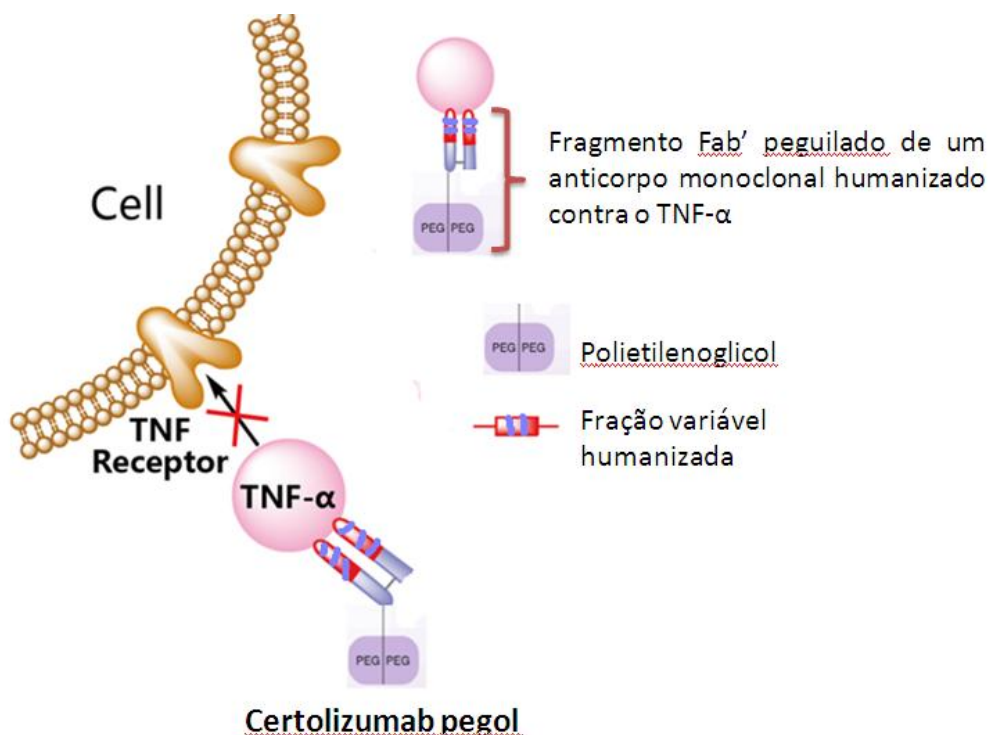
A utilização do golimumab está completamente contraindicada nos mesmos doentes e nas mesmas situações que o infliximab e o adalimumab, como referido na tabela 22.

**Tabela 22 Doentes cuja utilização do golimumab está contraindicada, adaptado de (87)**

- 
- Antecedentes de hipersensibilidade ao golimumab;
  - Infeções graves clinicamente ativas (como a tuberculose);
  - Insuficiência cardíaca moderada a grave.
- 

Os doentes a utilizar o golimumab apresentam um risco acrescido de infeções, como se verifica nos outros inibidores do TNF- $\alpha$ , e, por isso mesmo, devem ser cuidadosamente vigiados para o despiste de infeções, incluindo testes para excluir a presença de tuberculose (teste da tuberculina e radiografia ao tórax) antes da terapêutica com este biológico, durante o tratamento e após 5 meses do término da administração do golimumab. (87)

O certolizumab pegol é um fragmento Fab' de um anticorpo monoclonal humanizado contra o TNF- $\alpha$  conjugado com PEG (peguilado), como retratado na figura 9 apresenta uma estrutura exclusiva. A peguilação de uma molécula biológica altera as suas propriedades físico-químicas, melhorando a farmacocinética, aumentando a solubilidade e a estabilidade do fármaco, favorecendo a sua distribuição no tecido inflamado. É administrado por via subcutânea, como o adalimumab e o golimumab, apresentando a vantagem da autoadministração. (92, 102, 103, 120, 121)



**Figura 9 – Estrutura e modo de ação do certolizumab pegol**, adaptado de (92, 103, 120, 121).

O certolizumab pegol demonstrou ser eficaz na indução e manutenção da remissão em doentes com DC moderada a grave, apresentando uma rápida resposta e um alívio rápido dos sintomas. Embora a FDA aprove a utilização deste biológico para a DC, a EMA não aprova devido à baixa existência de evidências que comprovem a sua eficácia e, devido ao curto período de tempo em que os estudos existentes foram realizados. (121, 122)

A dose recomendada como terapêutica de indução é de 400 mg administrados na semana 0 e repetição desta dose na semana 2 e na semana 4. A terapêutica de manutenção é realizada caso se verifique resposta clínica, administrando-se 400 mg a cada 4 semanas. (121, 122) Nos estudos realizados o certolizumab pegol demonstrou uma eficácia sustentada, sendo que o tratamento com este biológico é eficaz tanto em doentes que já realizaram um tratamento prévio com outro inibidor do TNF- $\alpha$  como em doentes que nunca realizaram terapia com um anti-TNF- $\alpha$ . Apresentando um benefício superior quando o tratamento com o certolizumab pegol é iniciado logo após o diagnóstico de DC. Verificou-se que este inibidor do TNF- $\alpha$  apresenta um bom perfil de segurança e de tolerabilidade como terapêutica de indução e manutenção durante um longo período de tempo. (121, 123-127) O principal efeito adverso da utilização do certolizumab pegol é a ocorrência de infecções graves, consistente com a supressão

imunológica provocada pelos inibidores do TNF- $\alpha$ . (121, 128) A tabela 23 refere os efeitos adversos inerentes à utilização do certolizumab pegol.

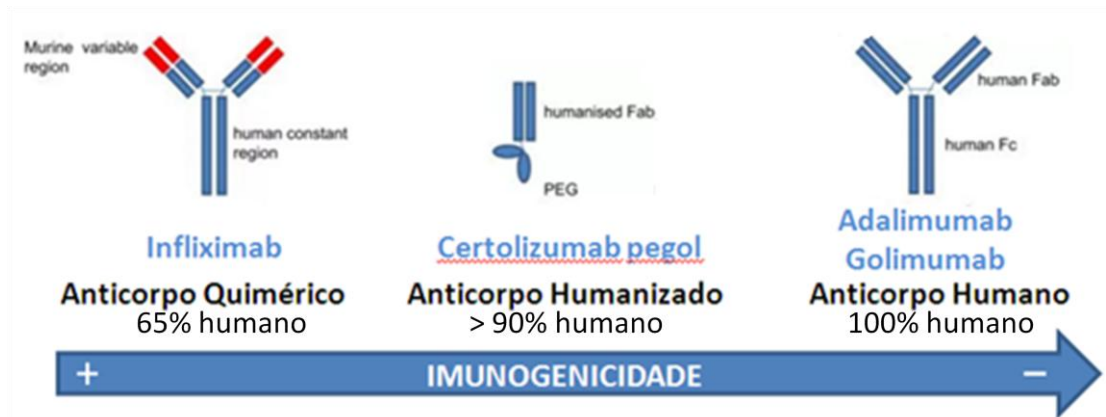
**Tabela 23 Efeitos adversos inerentes à utilização do certolizumab pegol, adaptado de (128)**

- 
- Infecções graves (tuberculose);
  - Septicémia bacteriana;
  - Infecções fúngicas invasivas (histoplasmose);
  - Infecções por patógenos oportunistas;
  - Infecções do trato respiratório superior e do trato urinário;
  - Erupção cutânea;
  - Linfoma;
  - Aparecimento ou agravamento da insuficiência cardíaca;
  - Anafilaxia e reações alérgicas graves;
  - Reativação de vírus (tuberculose, hepatite B);
  - Aparecimento ou exacerbação de doenças desmielinizantes;
  - Citopenia e pancitopenia;
  - Síndrome do tipo lúpus.
- 

Exatamente como acontece para os outros biológicos anti-TNF- $\alpha$ , os doentes devem ser submetidos a testes para excluir a presença de infeções, como a tuberculose e a hepatite B, antes da terapêutica com este biológico, durante o tratamento e após 5 meses do término da administração do certolizumab pegol. (128)

Os biológicos anti-TNF- $\alpha$  apresentam benefícios significativos para os doentes com DII moderada a grave, havendo evidências crescentes que a sua utilização pode alterar a progressão da doença devido à sua capacidade de induzir a cicatrização da mucosa. Contudo, podem provocar alguns efeitos adversos e são fármacos bastante mais caros comparativamente aos fármacos não biológicos. Apesar disso, são considerados seguros, uma vez que não se verificam reações adversas à sua utilização frequentemente, apresentando portanto uma boa relação de risco-benefício. A terapêutica continuada com estes inibidores apesar de ser extremamente cara, apresenta uma ótima relação de custo-benefício na remissão sustentada em doentes que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica não biológica. (99, 129-133)

Os inibidores anti-TNF- $\alpha$ , devido às suas características imunogénicas, podem levar à produção de anticorpos antifármaco, que podem reduzir ou mesmo anular a sua ação terapêutica, uma vez que podem alterar a farmacocinética e resultar num aumento da depuração desse inibidor. Surgiram várias evidências de que a humanização dos inibidores anti-TNF- $\alpha$  pode levar a uma diminuição da frequência de desenvolvimento de anticorpos antifármaco, uma vez que a sua humanização vai diminuir as suas características imunogénicas. O que parece ser confirmado pelo facto do infliximab ser o inibidor que provoca uma maior produção de anticorpos antifármaco e é o que apresenta uma maior imunogenicidade. (91, 92, 109) A figura 10 evidencia a imunogenicidade dos biológicos anti-TNF- $\alpha$ , com o infliximab a ser o mais imunogénico e os anticorpos humanos (adalimumab e golimumab) com uma menor capacidade imunogénica.



**Figura 10 – Imunogenicidade dos biológicos anti-TNF- $\alpha$ , adaptado de (109).**

A formação de anticorpos antifármaco está associada a níveis baixos ou mesmo indetetáveis de inibidores do TNF- $\alpha$ , o que vai diminuir a eficácia do tratamento, podendo mesmo resultar na sua falha. (92, 109) A tabela 24 retrata as estratégias que podem ser utilizadas quando ocorre a perda de resposta a um inibidor do TNF- $\alpha$ .

**Tabela 24 Estratégias utilizadas na perda de resposta a um biológico anti-TNF- $\alpha$ , adaptado de (121)**

<b>Em doentes que não apresentam níveis séricos terapêuticos de um inibidor do TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Em doentes que apresentam níveis séricos terapêuticos mínimos de um inibidor do TNF-<math>\alpha</math></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a dose;</li> <li>• Aumentar a frequência da dosagem;</li> <li>• Mudar para um inibidor do TNF-<math>\alpha</math> diferente;</li> <li>• Mudar para uma classe farmacológica diferente (quando não se verifica resposta após alteração para outro inibidor do TNF-<math>\alpha</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudar para uma classe farmacológica diferente.</li> </ul>
<b>Em doentes com perda de resposta a um inibidor do TNF-<math>\alpha</math> que apresentem anticorpos detetáveis contra esse biológico</b>	<b>Em doentes com perda de resposta a um inibidor do TNF-<math>\alpha</math> que não apresentem anticorpos detetáveis contra esse biológico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mudar para um inibidor do TNF-<math>\alpha</math> diferente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a dose;</li> <li>• Aumentar a frequência da dosagem.</li> </ul>

Como a imunogenicidade está associada à predisposição genética, os doentes que desenvolveram anticorpos contra um determinado inibidor do TNF- $\alpha$  apresentam uma maior probabilidade de desenvolver anticorpos contra outro biológico da mesma classe. (91, 134, 135) Conclui-se que a formação de anticorpos antifármaco vai influenciar, em grande parte, a ocorrência de reações adversas, para além da efetividade do tratamento. (92, 109) Verificou-se que os níveis de anticorpo antifármaco são geralmente superiores durante a terapia de indução comparativamente com a terapia de manutenção. Esta diferença pode ser explicada de duas maneiras distintas, pode ser devido à formação de anticorpos antifármaco que será superior durante a terapia de indução ou devido à

depuração aumentada dos anticorpos antifármaco, uma vez que durante a terapia de manutenção são administradas maiores quantidades de inibidor do TNF- $\alpha$ . (91, 92, 108, 136)

Têm crescido exponencialmente as evidências de que um tratamento concomitante com imunomoduladores (azatioprina, metotrexato) provoca uma diminuição dos níveis séricos de anticorpos antifármaco, com um aumento dos níveis do biológico em circulação, comparativamente com a utilização destes inibidores em monoterapia. Contudo, esse efeito pode não ser causado por uma produção reduzida de anticorpos antifármaco, devido ao efeito imunossupressor direto provocado pelos imunomoduladores. Podendo ser explicado pela redução do TNF- $\alpha$  no intestino inflamado, pela ação anti-inflamatória provocada pelos imunomoduladores, com uma diminuição da utilização do inibidor do TNF- $\alpha$ , o que levaria a um aumento dos níveis séricos do biológico e níveis mais baixos de anticorpos antifármaco detetáveis. Sendo necessários mais estudos para concluir se o tratamento concomitante com os imunomoduladores é realmente vantajoso. (92, 108, 119, 137)

#### 4.3.2 Agentes biológicos antagonistas das integrinas

Na DII o processo inflamatório é caracterizado por infiltração leucocitária na lâmina própria intestinal. As integrinas desempenham um papel essencial na migração dos leucócitos através da parede vascular e na sua adesão ao intestino, promovendo a inflamação. Os antagonistas das integrinas vão permitir controlar a cascata inflamatória ao interferirem na adesão e migração dos leucócitos da circulação para o local da inflamação provocado pelas integrinas, reduzindo assim a inflamação. (90, 119, 138, 139)

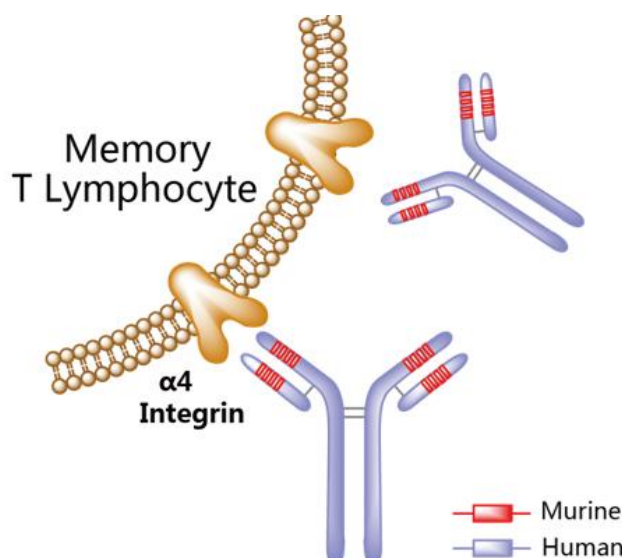
Os biológicos antagonistas das integrinas demonstraram eficácia na indução e manutenção da resposta clínica e da remissão na DII moderada a grave. Atualmente estão aprovados para a DII o natalizumab e o vedolizumab. (90, 119) A tabela 25 sintetiza os biológicos antagonistas das integrinas e as indicações terapêuticas para os quais foram aprovados no contexto da DII.

**Tabela 25 Antagonistas das integrinas aprovados para a DII, adaptado de (89, 140)**

<b>Antagonistas das integrinas</b>	<b>Indicações Terapêuticas</b>	<b>Aprova a sua utilização</b>
Natalizumab	DC moderada a grave em doentes que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica não biológica e aos inibidores do TNF- $\alpha$ .	FDA
Vedolizumab	DII moderada a grave em doentes que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica não biológica e aos inibidores do TNF- $\alpha$ .	EMA e FDA

O natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG4 que antagoniza especificamente a integrina  $\alpha 4$ , diminuindo o processo inflamatório. A integrina  $\alpha 4$  participa na resposta imunitária do sistema nervoso central e do intestino. (90, 141) A figura 11 retrata a estrutura e o modo de ação do natalizumab.





**Figura 11 – Estrutura e modo de ação do natalizumab**, adaptado de (90, 119).

A administração de 300 mg de natalizumab, por via IV, de 4 em 4 semanas, é eficaz na indução e manutenção da resposta clínica e da remissão em doentes com DC moderada a grave. Sendo, geralmente, bem tolerado, mas pode provocar o aparecimento de alguns efeitos adversos, que se encontram sintetizados na tabela 26. (90, 119, 140, 142-145)

**Tabela 26 Efeitos adversos inerentes à utilização do natalizumab**, adaptado de (140)

- Cefaleias;
- Infecções do trato respiratório superior;
- Náuseas;
- Fadiga;
- Reações de hipersensibilidade;
- Cegueira devido à necrose aguda da retina;
- Hepatotoxicidade;
- Aumenta o risco de infecções devido à imunossupressão (herpes, meningite).

Contudo, o natalizumab apesar de ser relativamente seguro, aumentou o risco de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), uma infecção do sistema nervoso central causada pelo vírus JC, que pode ser incapacitante ou mesmo letal. Isto verifica-se porque o bloqueio das integrinas  $\alpha 4$  não interfere somente com a interação  $\alpha 4\beta 7$  na molécula de adesão celular 1 (MAd-CAM-1) que é específica do intestino, mas também interfere com  $\alpha 4\beta 1$  na molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) que é específica do cérebro e que é necessária para evitar, nomeadamente, que o vírus JC infete o cérebro. (90, 119, 139, 146-149) A tabela 27 retrata fatores que aumentam o risco de PML.

**Tabela 27 Fatores que aumentam o risco de PML**, adaptado de (119, 140)

- Presença de anticorpos anti-JC;
- Duração do tratamento com natalizumab;
- Utilização prévia e concomitante de imunossupressores

Tendo em conta o risco de desenvolver PML a EMA não autorizou a entrada deste fármaco a nível europeu e o FDA autorizou mas utilizando um programa de vigilância.

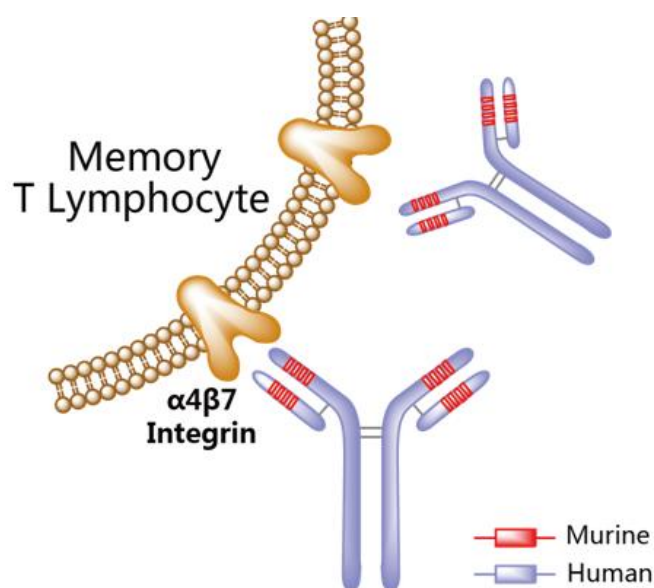


(119, 150) A tabela 28 sintetiza os doentes cuja utilização do natalizumab está completamente contraindicada.

**Tabela 28 Doentes cuja utilização do natalizumab está contraindicada**, adaptado de (140)

- 
- Antecedentes de hipersensibilidade ao natalizumab;
  - Doentes que têm ou tiveram PML;
  - Doentes com infeções graves ativas (tuberculose).
- 

O vedolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1 que bloqueia a integrina específica do intestino, a subunidade  $\alpha 4\beta 7$ , promovendo uma imunossupressão seletiva e reduzindo os sintomas da doença. (90, 119) A figura 12 retrata a estrutura e o modo de ação do vedolizumab.



**Figura 12 – Estrutura e modo de ação do vedolizumab**, adaptado de (90, 119).

O vedolizumab é administrado por via IV. A dose recomendada como terapêutica de indução é de 300 mg administrados na semana 0, na semana 2 e na semana 6. A terapêutica de manutenção é realizada caso se verifique resposta clínica, administrando-se 300 mg a cada 8 semanas. Verificou-se que o vedolizumab é eficaz e seguro na indução e manutenção da resposta clínica e da remissão, assim como na cicatrização da mucosa, em doentes com DII moderada a grave. Sendo, geralmente, bem tolerado, mas pode provocar o aparecimento de alguns efeitos adversos. Contrariamente ao que acontece com a administração do natalizumab, não se verificaram casos de PML inerentes à utilização do vedolizumab. A tabela 29 sintetiza as reações adversas que podem ocorrer da utilização deste antagonista da integrina. (89, 90, 95 119, 151-159)

**Tabela 29 Efeitos adversos inerentes à utilização do vedolizumab**, adaptado de (89)

- 
- Nasofaringite;
  - Cefaleias;
  - Artralgia;
  - Infeções graves (tuberculose, listeriose);
  - Septicémia;
-

- 
- Infecções oportunistas.
- 

O vedolizumab apresenta um perfil favorável de eficácia e de eventos adversos limitados e, a administração concomitante de imunomoduladores ou a terapia prévia com inibidores do TNF- $\alpha$  praticamente não afetou esse resultado. (119, 160) A tabela 30 sintetiza os doentes cuja utilização do vedolizumab está completamente contraindicada.

**Tabela 30 Doentes cuja utilização do vedolizumab está contraindicada**, adaptado de (89)

- 
- Antecedentes de hipersensibilidade ao vedolizumab;
  - Doentes com infecções graves ativas (tuberculose, septicemia, listeriose);
  - Doentes com infecções oportunistas (PML).
- 

Os antagonistas da integrina, tal como os inibidores do TNF- $\alpha$ , devido às suas características imunogénicas, podem levar à produção de anticorpos antifármaco, que podem reduzir ou mesmo anular a sua ação terapêutica. A formação de anticorpos antifármaco está associada a níveis baixos ou mesmo indetectáveis de natalizumab e vedolizumab, o que vai diminuir a eficácia do tratamento, podendo mesmo resultar na sua falha. (119, 161-163) A tabela 31 retrata as estratégias que podem ser utilizadas quando ocorre a perda de resposta ao natalizumab e ao vedolizumab.

**Tabela 31 Estratégias utilizadas na perda de resposta a um biológico antagonista da integrina**, adaptado de (163)

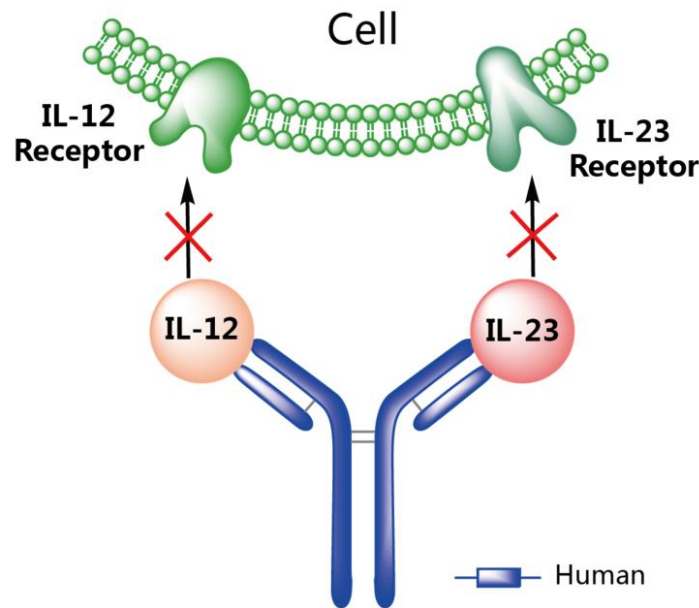
Natalizumab	Vedolizumab
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Não é permitido o aumento da dose, nem o uso concomitante de imunossupressores devido ao risco de PML.</li> <li>▪ Descontinuação do natalizumab.</li> <li>▪ No caso da perda de resposta ser devido à formação de anticorpos, a troca por um biológico da mesma classe (vedolizumab) é uma opção razoável.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aumentar a dose (com precaução, uma vez que a experiência pós-comercialização é limitada);</li> <li>▪ Aumentar a frequência da dosagem (em vez de 300 mg a cada 8 semanas passa a 300 mg a cada 4 semanas).</li> </ul>

---

Têm surgido várias evidências de que um tratamento concomitante com imunomoduladores (azatioprina, metotrexato) provoca uma diminuição dos níveis séricos de anticorpos antifármaco, com um aumento dos níveis do biológico em circulação, comparativamente com a utilização do vedolizumab em monoterapia. Contudo, são necessários mais estudos para concluir se o tratamento concomitante com os imunomoduladores diminui realmente a imunogenicidade dos antagonistas da integrina. (119, 161-163)

### 4.3.3 Agentes biológicos inibidores das interleucinas

O ustecinumab é o único inibidor das interleucinas aprovado pelo FDA e pela EMA, para a DC moderada a grave, em doentes que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica não biológica e aos inibidores do TNF- $\alpha$ , ou que são intolerantes a estes tratamentos. O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 que se liga especificamente à subunidade p40 das citocinas IL-12 e IL-23, impedindo a ligação destas interleucinas aos linfócitos T, reduzindo a atividade do sistema imunitário e, permitindo uma redução da inflamação e dos sintomas da DC. (88,119, 164) A figura 13 demonstra a estrutura e o modo de ação do ustecinumab.



**Figura 13 – Estrutura e modo de ação do Ustecinumab**, adaptado de (88, 119).

A dose recomendada do ustecinumab como terapêutica de indução depende do peso corporal do doente, como retratado na tabela 32, e é administrada por via IV, numa toma única, que dura pelo menos 1 hora. (88, 165)

**Tabela 32 Dose de indução recomendada de ustecinumab**, adaptado de (165)

Peso corporal do doente (Kg)	Dose de indução recomendada (mg)
Até 55	260
55 – 85	390
> 85	520

A terapêutica de manutenção é realizada após 8 semanas da dose de indução. A dose de manutenção recomendada é de 90 mg a cada 8 ou 12 semanas, administrada por via subcutânea. Verificou-se que o ustecinumab é eficaz e seguro na indução e manutenção da resposta clínica e da remissão, assim como na cicatrização da mucosa, em doentes com DC moderada a grave, mesmo em doentes que apresentaram resposta inadequada aos inibidores do TNF- $\alpha$ . Sendo, geralmente, bem tolerado, mas pode provocar o aparecimento de alguns efeitos adversos. (88, 165-172) A tabela 33 sintetiza as reações adversas que podem ocorrer da utilização do ustecinumab.

**Tabela 33 Efeitos adversos inerentes à utilização do ustecinumab**, adaptado de (88, 165)

- 
- Hipersensibilidade grave;
  - Nasofaringite;
  - Cefaleias;
  - Náuseas e vômitos;
  - Infecções do trato respiratório e urinário;
  - Prurido;
  - Candidíase vulvovaginal e outras infecções causadas por fungos;
  - Infecções graves (tuberculose);
  - Septicemia;
  - Infecções oportunistas.
- 

A tabela 34 sintetiza os doentes cuja utilização do ustecinumab está completamente contraindicada.

**Tabela 34 Doentes cuja utilização do ustecinumab está contraindicada**, adaptado de (88, 165)

- 
- Antecedentes de hipersensibilidade;
  - Doentes com infecções graves ativas (tuberculose, septicemia);
  - Doentes com infecções oportunistas (PML).
- 

Os ustecinumab devido às suas características imunogénicas, pode levar à produção de anticorpos antifármaco, que podem reduzir ou mesmo anular a sua ação terapêutica. A formação de anticorpos antifármaco está associada a níveis baixos ou mesmo indetectáveis deste inibidor das interleucinas, o que pode diminuir a eficácia do tratamento, podendo mesmo resultar na sua falha. (119)

#### 4.3.4 Monitorização Terapêutica de Medicamentos Biológicos

Na utilização dos medicamentos biológicos no tratamento da DII enfrentam-se vários desafios como as respostas inadequadas, as falhas no tratamento, os efeitos adversos e os elevados custos destes tratamentos. Existem evidências crescentes de que a monitorização terapêutica de fármacos é bastante útil no tratamento com biológicos na DII, uma vez que os níveis dos biológicos estão associados a benefícios clínicos, incluindo a remissão e a cicatrização da mucosa. A implementação de um programa de monitorização laboratorial, nos quais se realiza o doseamento do fármaco e do respetivo anticorpo antifármaco, permite garantir a eficácia do tratamento e o uso racional destes fármacos, cujos custos suportados pelo SNS são bastante significativos. A monitorização terapêutica dos biológicos vai permitir a otimização do tratamento, uma vez que é possível detetar níveis terapêuticos e subterapêuticos dos biológicos e detetar a presença ou não de anticorpos contra esses fármacos permitindo assim, que se adeque o tratamento do doente com base nessa informação. A monitorização terapêutica dos medicamentos biológicos pode ser utilizada para avaliar a perda de resposta a um inibidor do TNF- $\alpha$ , como apresentado na tabela 24. Contudo, a monitorização laboratorial não é específica dos inibidores do TNF- $\alpha$ , devendo também ser realizada nos tratamentos com os antagonistas das integrinas (tabela 31) e com os inibidores das interleucinas. O problema principal está na identificação de uma maneira de evitar a

perda de resposta aos biológicos, com esse intuito têm sido realizados vários ensaios no sentido de otimizar a resposta. (92, 109, 173)

#### 4.3.5 Biossimilares

Os medicamentos biossimilares são cópias autorizadas de um medicamento que é desenvolvido para ser similar a um medicamento biológico já existente, que já recebeu uma AIM, os quais foram aprovados em termos de qualidade, segurança e eficácia. Os biossimilares são medicamentos biológicos que são desenvolvidos após a patente de um biológico de referência expirar ou quando esta se encontra próxima de expirar, sendo assim definidos como medicamentos biológicos similares a outros medicamentos biológicos com utilização já aprovada, os biológicos de referência. Normalmente os biossimilares e os seus biológicos de referência são utilizados na mesma dose e para a mesma patologia. (173-177)

O desenvolvimento e o processo de fabrico dos medicamentos biossimilares são bastante mais complexos do que os dos medicamentos genéricos. Os medicamentos sintéticos são produzidos através de síntese química e a partir de reagentes que apresentam uma estrutura bem conhecida sendo facilmente replicáveis e, por isso, permitindo a reprodução de cópias idênticas. Pelo contrário, os medicamentos biológicos são produzidos e isolados em sistemas vivos, como microrganismos (bactérias e leveduras) ou células animais, recorrendo à tecnologia do DNA recombinante e, portanto a identidade do produto final depende de vários fatores e da consistência do processo de produção. E, portanto, a substância ativa de um biossimilar e a do seu biológico de referência são essencialmente a mesma substância biológica, embora possam existir diferenças devido à sua natureza complexa e aos métodos de produção que estas terapêuticas exigem. Para ser aprovado, é necessário demonstrar que a sua variabilidade e as eventuais diferenças existentes entre esse medicamento e o seu medicamento de referência não afetam a qualidade, a eficácia e a segurança do mesmo. O nome, o aspeto e o acondicionamento dos biossimilares, são diferentes dos biológicos de referência, além de que podem também apresentar na sua composição, diferentes excipientes. Deste modo, é importante ter em conta e saber que o conceito de medicamento genérico não se aplica na terapia biológica. (175-177) A tabela 35 compara os medicamentos genéricos e os medicamentos biológicos.

**Tabela 35 Comparação entre os medicamentos genéricos e os medicamentos biológicos, adaptado de (175, 176)**

	<b>Genéricos</b>	<b>Biossimilares</b>
<b>Caraterísticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simples;</li> <li>• Pequeno (<math>\approx</math> 151 Da);</li> <li>• Estável.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complexo;</li> <li>• Grande (<math>\approx</math> 144 000 Da);</li> <li>• Menor estabilidade.</li> </ul>
<b>Caraterização</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difícil.</li> </ul>
<b>Processo de fabrico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Processo químico;</li> <li>• Fácil de reproduzir;</li> <li>• Cópias idênticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substâncias biológicas;</li> <li>• Processos biológicos;</li> <li>• Muito complexos;</li> <li>• Difícil de reproduzir cópias</li> </ul>

		semelhantes;
<b>Processo de AIM</b>	• Bioequivalência	• Estudos de comparabilidade para demonstrar similaridade

Um medicamento genérico deve conter a mesma substância ativa do produto de referência e a sua formulação deve ser bioequivalente, sendo que esta já não requer estudos de eficácia e segurança pois já foi demonstrado pelo produto de referência. Contudo, no caso dos biossimilares como a substância ativa não é inteiramente igual ao produto de referência é necessário demonstrar que os seus efeitos clínicos não são muito diferentes e que as consequências clínicas se encontram avaliadas apropriadamente. (173-177) A tabela 36 apresenta as diferenças existentes no tempo de desenvolvimento, do tipo de ensaios clínicos a conduzir e as medidas de farmacovigilância que são necessárias adotar no desenvolvimento dos genéricos, dos biológicos de referência e dos biossimilares.

**Tabela 36 Comparação das características do desenvolvimento dos genéricos e dos biológicos, adaptado de (176)**

	<b>Genérico</b>	<b>Biossimilar</b>	<b>Biológico de referência</b>
<b>Tempo até entrada no mercado (anos)</b>	2-3	7-8	8-10
<b>Ensaios clínicos</b>	Estudos de bioequivalência em voluntários saudáveis. • Ensaios de fase I, II e III não são necessários.	Estudos comparativos de farmacocinética e de fase III. • Fase I: estudos de farmacocinética e farmacodinâmica. • Fase II: não necessário. • Fase III: para uma indicação representativa.	Estudos de eficácia e segurança de fase I, II, III. • Fase I: programa completo. • Fase II e III: em todas as indicações.
<b>Doentes</b>	20-50	≈500	800-1000
<b>Pós-comercialização</b>	Farmacovigilância	Fase IV Plano de Gestão de Risco incluindo Farmacovigilância.	Fase IV Plano de Gestão de Risco incluindo Farmacovigilância.

Os biossimilares são assim, uma nova fonte de biológicos tornando este tipo de terapêutica mais acessível, o que permite tratar um maior número de doentes e obter uma maior variedade terapêutica. Contudo, a decisão de tratar um doente com um biossimilar ou com o seu biológico de referência, deverá ser tomada conscientemente, uma vez que estes medicamentos são similares mas não iguais, o que pode levar a que as substâncias ativas, apresentem ligeiras diferenças devido ao seu complexo processo de fabrico. Os biossimilares são utilizados com segurança na União Europeia desde 2006, ano em que a Comissão Europeia aprovou o primeiro biossimilar. (173-177)

Na DII estão atualmente aprovados biossimilares para o infliximab e para o adalimumab. A tabela 37 resume os biossimilares aprovados na vertente da DII. (175, 178, 179)

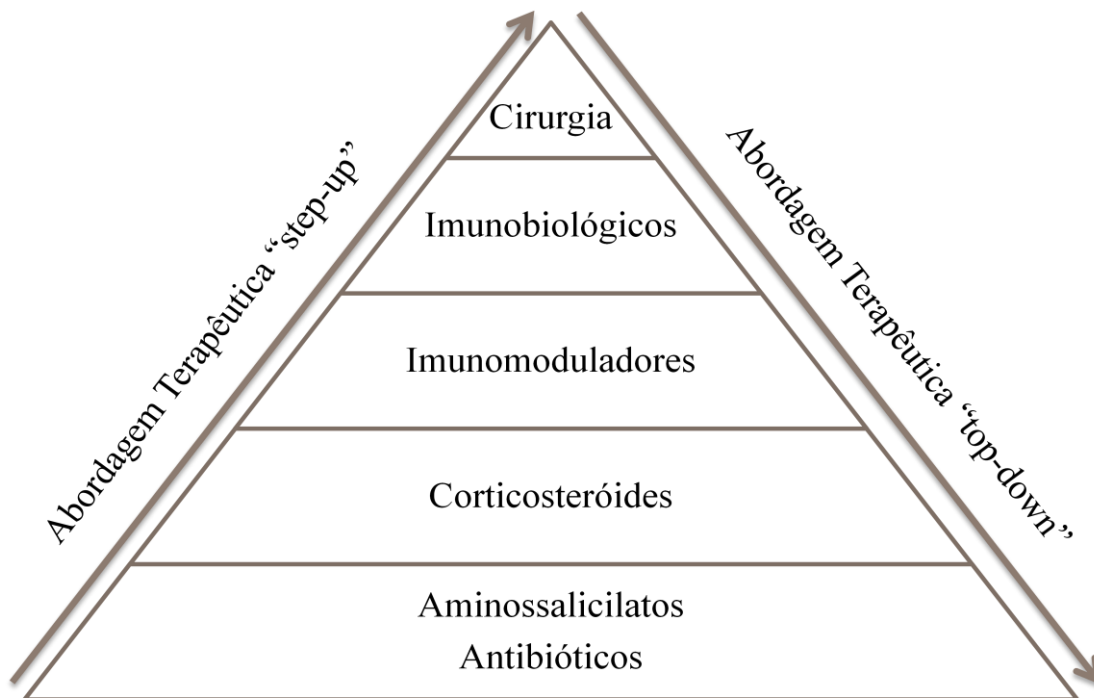
**Tabela 37 Biossimilares aprovados na DII**, adaptado de (175, 178-183)

<b>Nome do biológico</b>	<b>Substância ativa</b>	<b>Data de autorização</b>	<b>Indicações Terapêuticas</b>
Inflectra	Infliximab	10/09/2013	DII moderada a grave e DC fistulizante em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica convencional. Pode ser utilizado a partir dos 6 anos.
Remsima	Infliximab	10/09/2013	DII moderada a grave e DC fistulizante em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica convencional. Pode ser utilizado a partir dos 6 anos.
Flixabi	Infliximab	26/05/2016	DII moderada a grave e DC fistulizante em doentes que apresentaram uma resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica convencional. Pode ser utilizado a partir dos 6 anos.
Cyltezo	Adalimumab	14/09/2017	DII modera a severa em doentes que apresentaram resposta inadequada ou são intolerantes à terapêutica convencional. Pode ser utilizado a partir dos 6 anos na DC.

#### 4.4 Abordagem Terapêutica “step-up” e “top-down”

A abordagem clínica habitualmente utilizada na terapêutica da DII denomina-se “step-up”. Esta abordagem defende a utilização de fármacos menos eficazes mas que apresentam um melhor perfil de segurança, como os aminossalicilatos e os antibióticos, como terapia de primeira linha. E, só se recomenda a utilização de fármacos com eficácia mais elevada, mas com possíveis efeitos adversos mais graves, se os primeiros não forem eficazes na indução e na manutenção da remissão. (184)

Nos últimos anos surgiu uma nova abordagem terapêutica que defende a utilização dos biológicos e dos imunomoduladores como primeira linha no tratamento da DII, denominada de abordagem “top-down”. Esta abordagem seria utilizada em doentes nos quais se prevê um desenvolvimento da doença mais complicado, evitando-se assim a utilização desnecessária de corticosteróides. (51, 184, 185) A figura 14 esquematiza a abordagem clínica “step-up” e “top-down” na DII.



**Figura 14 – Diferentes abordagens terapêuticas na DII, adaptado de (11).**

Estudos realizados demonstraram a superioridade da abordagem “top-down” em comparação com a abordagem “step-up”. Uma vez que a abordagem “top-down” permitiu uma melhor cicatrização da mucosa intestinal, originou taxas de remissão mais elevadas e a indução da remissão foi mais rápida. A manutenção da remissão foi mais prolongada, ocorreram menos complicações comparativamente com a abordagem “step-up”, verificou-se uma menor necessidade de cirurgia e de recorrência pós-cirúrgica e, reduziu também a necessidade de corticosteróides. Sendo uma vantagem significativa devido aos efeitos adversos e à alta percentagem de doentes dependentes ou refratários a estes. (51, 184-186) Apesar das várias vantagens da abordagem “top-down”, cerca de metade dos doentes com DII não necessitam de corticosteróides. Logo esta abordagem iria sujeitar estes doentes a possíveis efeitos adversos graves devido à utilização dos agentes biológicos e dos imunomoduladores (infecções oportunistas, linfoma), sem obter benefícios ao nível da evolução da doença. Sendo, portanto essencial, identificar os



doentes com um prognóstico mais agressivo, para os quais esta abordagem traria vantagens significativas. E, portanto, estão a decorrer vários estudos com o intuito de encontrar uma maneira de prever a evolução da doença num determinado doente. (185, 187, 188)

## 4.5 Novas Abordagens Terapêuticas

Os biológicos revolucionaram o tratamento da DII, com os inibidores do TNF- $\alpha$  a constituírem a principal terapêutica biológica. A maioria das novas moléculas para a DII visam a ativação de células T, moléculas de adesão ou citocinas pró-inflamatórias. Atualmente encontram-se vários biológicos em desenvolvimento para a DII, alguns inibidores do TNF- $\alpha$ , alguns biológicos antagonistas das integrinas (etrolizumab), inibidores da JAK (tofacitinib, ruxolitinib), um anticorpo monoclonal contra a MAdCAM-1 (o PF-00547659) entre outros biológicos em desenvolvimento para a DII. Encontram-se também em desenvolvimento vários biológicos para serem administrados por via oral, como o avaxia (inibidor do TNF- $\alpha$ ), o vercirnon (biológico anti-CCR 9) e o SMAD7 (oligonucleótido antisense que suprime o TGF- $\beta$ 1). (90, 102, 119, 189) Outros biológicos em desenvolvimento têm como objetivo o tráfego dos linfócitos, como é o caso do ozanimod (inibidor do recetor da esfingosina 1-fosfato) que impede a circulação dos linfócitos para a circulação ou para o tecido afetado. (102, 173) A tabela 38 apresenta alguns dos agentes em desenvolvimento para a DII.

**Tabela 38 Futuros potenciais agentes para o tratamento da DII, adaptado de (102)**

	<b>Classe farmacológica</b>	<b>Mecanismo de ação</b>	<b>Vias de administração</b>	<b>Agentes terapêuticos (exemplos)</b>
<b>Inibidores do RNA e das vias de sinalização das citocinas intracelulares</b>	Oligonucleótidos antisense	Inibem especificamente mRNA ou sequências de DNA responsáveis por citocinas envolvidas na inflamação.	Retal (alicaforsen) Oral (mongersen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alicaforsen</li> <li>• Mongersen</li> </ul>
	Inibidores das Janus cinases	Inibem várias enzimas responsáveis por uma via de transdução de sinal comum a várias citocinas, incluindo as citocinas pró-inflamatórias.	Oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tofacitinib</li> </ul>
<b>Biológicos</b>	Antagonistas dos recetores da esfingosina 1-fosfato	Modulam o recetor da esfingosina 1-fosfato, antagonizando-o, impedindo a migração dos linfócitos para a circulação e para o intestino.	Oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ozanimod</li> </ul>

Anticorpo monoclonal antagonista das integrinas	Anticorpo monoclonal humanizado que antagoniza a integrina $\beta 7$ , interferindo com a adesão e migração dos leucócitos para o local da inflamação.	Subcutâneo	• Etrolizumab
---	--	------------	---------------

A DII é uma patologia que afeta drasticamente a QV dos doentes e, apesar dos avanços significativos alcançados nos últimos anos, as opções atuais conseguem a indução e a manutenção da remissão em apenas uma parte dos doentes. A pesquisa por novos agentes terapêuticos ocorre de forma incessante e, continua a revelar novos mecanismos de ação e novas abordagens para a DII. É expectável que com as recentes aprovações de fármacos e as novas terapias em desenvolvimento para a DII, exista cada vez mais alternativas para o seu tratamento, que proporcionem benefícios clínicos adicionais e, mais doentes a alcançarem a remissão da doença. (102, 173, 189)

## **5 O Papel do Farmacêutico**

A DII é uma patologia crónica que se não for corretamente tratada ou se for gerida de forma inadequada, pode originar várias complicações (como o desenvolvimento de fístulas, abscessos, obstrução intestinal, neoplasias malignas). Além disso, verifica-se um aumento da prevalência de problemas psicológicos, um aumento do nível de stress e uma diminuição da QV em doentes com DII. Sendo que as taxas de morbilidade e mortalidade são bastante elevadas nestes doentes. Os fármacos utilizados na DII, tanto os não biológicos como os biológicos, apresentam o risco de ocorrência de efeitos adversos, sendo por isso extremamente importante a avaliação do risco e a monitorização contínua dos doentes, para garantir a segurança do tratamento. Os farmacêuticos apresentam um papel essencial na otimização da gestão e, consequentemente na melhoria da QV dos doentes com DII, devendo fornecer-lhes a informação detalhada sobre a doença e sobre o tratamento, de forma a garantir a segurança e a adesão à terapêutica, minimizar os efeitos adversos e avaliar a eficácia do tratamento. Sendo da responsabilidade do farmacêutico recomendar a descontinuação de tratamentos quando verifica que os riscos superam os benefícios. Assim, a intervenção do farmacêutico nos doentes com DII vai melhorar a continuidade dos cuidados e o seguimento por parte destes permite preencher algumas lacunas na utilização dos fármacos para a DII, principalmente na utilização de biológicos em que a administração pode ser realizada pelo próprio doente. (190, 191)

## 6 Conclusão

A incidência e a prevalência da DII têm sofrido um aumento significativo sugerindo assim o seu aparecimento como doença global. Este aumento parece ser devido a novos fatores ambientais, tais como a crescente urbanização e industrialização. Embora a etiologia desta patologia permaneça desconhecida, existem evidências crescentes de que a DII se desenvolve em indivíduos geneticamente suscetíveis, devido à influência de fatores exógenos e endógenos, que condicionam uma resposta inflamatória inapropriada.

Nos últimos anos o tratamento da DII evoluiu bastante, com o aparecimento dos vários biológicos direcionados para o bloqueio de componentes específicos da cadeia inflamatória. Apesar desses avanços científicos esta ainda não apresenta cura conhecida. O objetivo da terapêutica farmacológica é controlar os sintomas e a atividade da doença, induzir a remissão e prevenir as recidivas, otimizar a QV dos doentes, minimizar as complicações e evitar a cirurgia. Apesar dos biológicos terem revolucionado o tratamento da DII, a terapêutica convencional ainda apresenta um papel muito importante no tratamento desta patologia. Os biológicos, com os inibidores do TNF- $\alpha$  a constituírem a principal terapêutica, são extremamente importantes no tratamento da DII moderada a grave quando a resposta à terapêutica não biológica é inadequada ou os doentes são intolerantes a esta. Os biológicos permitem a cicatrização da mucosa intestinal, poderão estar associados a uma remissão clínica mais prolongada e a uma redução da necessidade de hospitalizações e de cirurgia. Estão atualmente aprovados para a DII os inibidores do TNF- $\alpha$  (Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol), os inibidores das interleucinas (Ustekinumab) e os antagonistas da integrina (Vedolizumab, Natalizumab).

Apesar das imensas vantagens apresentadas pela utilização dos medicamentos biológicos enfrentam-se vários desafios como as respostas inadequadas, as falhas no tratamento, os efeitos adversos e os elevados custos destes tratamentos. A implementação de um programa de monitorização laboratorial, nos quais se realiza o doseamento do fármaco e do respetivo anticorpo antifármaco, permite garantir a eficácia do tratamento e o uso racional destes fármacos.

Os medicamentos biológicos são fármacos bastante mais caros comparativamente aos fármacos não biológicos. A aprovação dos medicamentos biossimilares tornou este tipo de terapêutica mais acessível, o que permite obter a remissão sustentada num maior número de doentes que apresentaram uma resposta inadequada à terapêutica convencional.

Ainda continua controversa qual a abordagem clínica é mais vantajosa, a abordagem “step-up” ou a abordagem “top-down”. E, portanto, a decisão deve depender da situação particular de cada doente. Contudo, por motivos de segurança, ainda se utiliza a abordagem “step-up”, com exceção dos doentes que apresentem um prognóstico mais agressivo e, cujos benefícios de um tratamento inicial com imunomoduladores e biológicos ultrapasse os riscos que lhes estão associados.

A DII é uma patologia que afeta drasticamente a QV dos doentes e, apesar dos avanços significativos alcançados nos últimos anos, as opções atuais conseguem a indução e a manutenção da remissão em apenas uma parte dos doentes. Atualmente encontram-se vários biológicos em desenvolvimento para a DII, sendo que a maioria das novas moléculas visam a ativação de células T, moléculas de adesão ou citocinas pró-inflamatórias. Sendo extremamente necessária a pesquisa incessante por novos agentes terapêuticos, mais eficazes e seguros, no sentido de garantir a indução e a manutenção da remissão, reduzir a necessidade de cirurgia e diminuir as complicações

num maior número de doentes. E, idealmente, encontrar a cura definitiva para esta patologia.

Os farmacêuticos apresentam um papel essencial na otimização da gestão e, consequentemente na melhoria da QV dos doentes com DII, ao fornecer-lhes a informação detalhada sobre a doença e sobre o tratamento, de forma a garantir a segurança e a adesão à terapêutica, minimizando os efeitos adversos e ao avaliar a eficácia do tratamento.

## 7 Referências Bibliográficas

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18<sup>th</sup> edition. USA: McGraw-Hill Companies; 2012.
2. World Gastroenterology Organisation. Inflammatory bowel disease: a global perspective. WGO Global Guidelines; 2009.
3. Braun J, Wei B. Body Traffic: Ecology, Genetics, and Immunity in Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis*; 2007; 2:401-429.
4. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol*; 2006; 12(38):6102-6108.
5. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, and Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill Companies; 2009: 1886-99.
6. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1340-55.
7. Oliver JR. Definiciones conceptuales de la enfermedad inflamatoria intestinal. Concepto de cronicidad. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*, II Edicion 2002; I(1): 3-5.
8. Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochemia Medica* 2013;23(1):28-42.
9. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*; 2012; 380(9853): 1590-1605.
10. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol* 2010; 45:571-583.
11. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology* 2009 Jan. doi:10.1038/ajg.2008.168.
12. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011; 140:1785-1794.
13. Assche GV et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4:7-27.
14. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007 ;369:1641-57.
15. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl V):v1-v16. doi:10.1136/gut.2004.043372.
16. Stange EF et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2:1-23.

17. Mendoza JL, Abreu MT. Biological markers in inflammatory bowel disease: practical consideration for clinicians. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009 Jun; 33 (Suppl 3):S158–73.
18. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation* [Article]. 2003 Jun; 111(12):1805–12.
19. Harrer M, Reinisch W, Dejaco C, Kratzer V, Gmeiner M, Miehsler W et al. Do high serum levels of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies result from a leakiness of the gut barrier in Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:1281–1285.
20. Kaul A, Hutfless S, Liu L, Bayless TM, Marohn MR, Li X. Serum Anti-glycan Antibody Biomarkers for Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Progression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Oct;18(10):1872-84.
21. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 May; 140(6):1817–26.
22. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:803-13.
23. Gaya DR, Lyon TD, Duncan A, Neilly JB, Han S, Howell J, et al. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *QJM*. 2005;98:435-41.
24. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA *et al*. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am. J. Gastroenterol*. 2003; 98: 1309–14.
25. Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2007; 25: 247–55.
26. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. *Doença Inflamatória Intestinal*. 2015 Agosto.
27. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
28. Loftus Jr. EV. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004; 126:1504-1517.
29. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of Internal Medicine* 2002; 252:475-496.
30. Beaugerie L, Sokol H. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(29): 3806-3813.
31. Romano Junior SC, Errante PR. Doença de Crohn, Diagnóstico e tratamento. *Atlas de Ciências da Saúde*. 2016 Outubro. 4:32-34.



32. Renz H, Mutius E, Brandtzaeg P, Cookson WO, Autenrieth IB, Haller D. Gene-environment interactions in chronic inflammatory disease. *Nature Immunology* 12. 2011 March; 273-277.
33. Nunes T, Fiorino G, Danese S, Sans M. Familial aggregation in inflammatory bowel disease: is it genes or environment? *World Journal of Gastroenterology*. 2011 Jun; 17(22), 2715-2722.
34. Hart AL, Ng SC. Crohn's disease. *Medicine*. 2011; 39 (4): 229-236.
35. Sartor RB. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006; 3(7): 390-407.
36. Kaspner DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Medicina Interna*. 17ª edição, Mc Graw Hill, 2008.
37. Kirsner JB. *Inflammatory Bowel Disease*. 5ª Edição, W.B.Saunders Company, 2000.
38. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:S3-S9.
39. Okamoto R, Watanabe M. Role of epithelial cells in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2016; 51:11-21.
40. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Malagelada JR. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res*. Apr 2002; 11: 775–81
41. Casellas F, López Vivancos J, Badia X, et al. Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Aug 2001; 13:567-72.
42. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1603-09.
43. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients: the Role of Psychopathology and Personality. *Inflamm Bowel Dis*. July 2008; 14(7):977-83.
44. Kuriyama M, Kato J, Kuwaki K et al. Clinical factors that impair health-related quality of life in ulcerative colitis patients vary with the disease duration. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. July 2008; 20(7): 634-41.
45. Peixe B, Monteiro E, Magro F, Portela F, Cremers I, Deus JR, Cotter J, Tavares L, Cravo M, Lago P, Ministro P, Santos PM, Caldeira P. *Terapêutica Farmacológica na Doença Inflamatória Intestinal*. 1ª Edição, GEDII – Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal, 2007.
46. Crohn's & Colitis UK. *Food and IBD your guide*. 2017.
47. Burgos MGPA, Salviano FN, Belo GMS, Bion FM. Doenças Inflamatórias Intestinais: O que há de novo em terapia nutricional. *Rev Bras Nutr Clin*. 2008; 23(3): 184-189.
48. Rodrigues SC, Passoni CMS, Paganotto M. Aspectos Nutricionais na Doença de Crohn. *Cad Esc Saud Nutrição*. 2008; 1: 1-8.

49. Triantafilidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Drug design, Development and Therapy* 2011;5 185-210.
50. Rodríguez-Moranta F, Soriano-Izquierdo A, Guardiola J; Estado actual del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal; *Cir Esp*; 2007; 82(5):254-9
51. Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. What is the Optimal Therapy for Crohn's Disease: Step-up or Top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepat.* 2010; 4(2):167-180.
52. Rowe WA, Bashour M, Chiang WK, Dahl AA, Hardin E, Kini S et al. *Inflammatory Bowel Disease Treatment & Management*. Medscape, 2011.
53. Mayberry JF, Lobo A, Ford AC, Thomas A. NICE clinical guideline (CG152): the management of Crohn's disease in adults, children and young people. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:195–203.
54. Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacological Reports*. 2011;63:629-642.
55. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 7(4):235-241.
56. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
57. Williams C, Panaccione R, Ghosh S, Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2011; 4(4): 237-248.
58. Lim W-C, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12).
59. Nakamura K. Therapeutic options for inflammatory bowel disease, *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
60. Irving PM, Garry RB, Sparrow MP, Gibson PR. Review article: appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:313–29.
61. Blonski W, Buechner AM, Lichtenstein GR. Inflammatory Bowel Disease Therapy: Current State of The Art. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27(4):346-357.
62. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review Article: Treatment Algorithms to Maximize Remission and Minimize Corticosteroid Dependence in Patients With Inflammatory Bowel Disease, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.2008;28(6):674-688.
63. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000296.
64. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 44-54.

65. Guandalini S. Update on the role of probiotics in the Therapy of pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Clin Immunol*.2010;6(1):47-54.
66. Boer, NK, Bodegraven AA, Jharap B, Graaf P, Mulder CJ. Drug insight: pharmacology and toxicity of thiopurine therapy in patients with IBD; *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*; Netherlands; 2007;4(12):686-94.
67. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, Inadomi JM, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145:1464–78.
68. Neto MP, Alves AL, Fortini AS, Burattini MN, Sumita NM, Srougi M, Chocair PR. Therapeutic drug monitoring of azathioprine: a review. *J Bras Patol Med Lab* 2008; 44(3): 161-67.
69. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:459–77.
70. Willot S, Noble A, Deslandres C. Methotrexate in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: an 8-Year Retrospective Study in a Canadian Pediatric IBD Center. *Crohn's & Colitis Foundation of America*, 2011.
71. Turner D, Grossman AB, Rosh J, Kugathasan S, Gilman AR, Baldassano R, et al. Methotrexato following unsuccessful thiopurine therapy in Crohn's disease; *Am J Gastroenterol*.; 2007; 102(12):2803-2813.
72. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO et al. Efficacy of Methotrexate in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Patients Unresponsive or Intolerant to Azathioprine/Mercaptopurine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009; 30(6):614-620.
73. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, Katsanos K, Peyrin-Biroulet L, Allez M, et al. 745 Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial [abstract]. *Gastroenterology* 2015;148(4):S-140.
74. McDonald JW, Feagan BG, Jewell D, Brynskov J, Stange EF, Macdonald JK. Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease, *Cochrane Database Syst Ver*, 2005;18(2):CD000297
75. Shibolet, O; Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis; *Cochrane Database Syst Rev*; 2005; 25:CD004277.
76. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1255–62.
77. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59: 323-389.
78. Ferrari L, Krane MK, Fichera A. Inflammatory bowel disease surgery in the biologic era. *World J Gastrointest Surg*. 2016 May; 8(5):363-70.
79. Cleynen I, González JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlík M, et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's

- disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013; 62: 1556-1565.
80. Bouguen G, Peyrin-Biroulet L. Surgery for adult Crohn's disease: what is the actual risk? *Gut* 2011; 60: 1178-1181.
  81. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2014;59:1544–51.
  82. Bosani M, Ardizzone S, Porro GB. Biologic targeting in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3 77-97.
  83. Scaldaferri F, Correale C, Gasbarrini A, Danese S. Mucosal biomarkers in inflammatory bowel disease: Key pathogenic players or disease predictors? *World J Gastroenterol*. 2010 June 7; 16(21): 2616–2625.
  84. Bai A, Peng Z. Biological Therapies of Inflammatory Bowel Disease. *Immunotherapy*. 2010;2(5): 727-742.
  85. European Medicines Agency. Remicade: EPAR summary for the public. 2013; 1-3.
  86. European Medicines Agency. Humira: EPAR summary for the public. 2017; 1-4.
  87. European Medicines Agency. Simponi: EPAR summary for the public. 2016; 1-4.
  88. European Medicines Agency. Stelara: EPAR summary for the public. 2016; 1-4.
  89. European Medicines Agency. Entyvio: EPAR summary for the public. 2014; 1-4.
  90. Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Gastroenterol* 2015; 8(2): 66-82.
  91. Sofia MA, Rubin DT. The Impact of Therapeutic Antibodies on the Management of Digestive Diseases: History, Current Practice, and Future Directions. *Dig Dis Sci*. 2017; 62:833-42.
  92. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22(8):1999-2015
  93. Filippi J, Allen PB, Hebutterne X, Peyrin-Biroulet L. Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review. *Curr Drug Targets*. 2011;12: 1440–1447, 2011.
  94. Akobeng AA, Sandborn WJ, Bickston SJ, Chande N, Shackelton LM, Nelson S et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonists twenty years later: what do Cochrane reviews tell us? *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:2132–2141.
  95. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160:704–711.

96. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015; 148:344–54.
97. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39:660–671.
98. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39:1349–1362.
99. Dignass A, Assche VG, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010; 4:28-62.
100. Pache I, Rogler G, Felley C. TNF-alpha blockers in inflammatory bowel diseases: Practical consensus recommendations and a user's guide. *Swiss Medical Weekly*. 2009; 139(19-20):278-287.
101. Etchevers MJ, Orda I, Richart E. Optimizing the use of tumour necrosis factor inhibitors in Crohn's disease. A practical approach. *Drugs*. 2010; 70(2):109–120.
102. Wilhelm SM, Love BL. Management of patients with inflammatory bowel disease: current and future treatments. *The pharmaceutical journal*. 2017; 1-21.
103. Asgharpour A, Cheng J, Bickston SJ. Adalimumab treatment in Crohn's disease: an overview of long-term efficacy and safety in light of the EXTEND trial. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2013; 6:153–60.
104. Lichtensein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar; 130(3):940-87.
105. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan; 23(1).
106. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May; 359(9317):1541–9.
107. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec; 353(23):2462–76.
108. Blonski W, Lichtenstein R. Complications of biological therapy for inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006; 22(1): 30-43.
109. Pinto R, Cardoso C. Monitorização Laboratorial dos Medicamentos Biológicos. *ROF* 115. 2015 Jun; 1-2.

110. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Feb; 126:402–13.
111. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan; 132(1):52–65.
112. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007; 56:1232–39.
113. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr; 72(4):517–524.
114. Ho GT, Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, Fennell J et al; The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease; *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb; 27(4):308-15.
115. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb; 130(2):323–33.
116. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun; 146(12):829–38. Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M. Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepatology*. 2013; 60(12):1333-42.
117. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan; 146(1):96-109.
118. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep; 42(5):504-14.
119. Ungar B, Kopylov U. Advances in the development of new biologics inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*. 2016; 29:243-48.
120. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs*. 2010; 2(2):137– 47.
121. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2011; 4(6):375-89.
122. Feagan BG, Reilly MC, Gerlier L, Brabant Y, Brown M, Schreiber, S. Clinical trial: the effects of certolizumab pegol therapy on work productivity in patients with moderate-to-severe Crohn's disease in the PRECiSE 2 study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jun; 31(12):1276-85.

123. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 239-50.
124. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug; 8(8): 688-695.
125. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul; 357(3): 228-38.
126. Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, Gutierrez A, Schwartz A, Ambarkhane S, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECiSE 3 study. 2014; 40(8):903-16.
127. Lichtenstein GR, Thomsen OØ, Schreiber S, Lawrance IC, Hanauer SB, Bloomfield R, et al. Continuous therapy with certolizumab pegol maintains remission of patients with Crohn's disease for up to 18 months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul; 8(7): 600-9.
128. Cimzia [highlights of prescribing information]. U.S. Food and Drug Administration. 2017.
129. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb; 7(2):79-85.
130. Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CP, Bao Y, Ganguli A, et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther*. 2012 Jul; 29(7):620-34.
131. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2008 Feb; 24(2):319-28.
132. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Øresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2008; 2:24-62.
133. Lees CW, Ali AI, Thompson AI, Ho GT, Forsythe RO, Marquez L et al. The safety profile of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease in clinical practice: analysis of 620 patient-years follow-up. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Feb; 29(3):286-97.
134. Frederiksen MT, Ainsworth MA, Brynskov J, Thomsen OO, Bendtzen K, Steenholdt C. Antibodies against infliximab are associated with de novo development of antibodies to adalimumab and therapeutic failure in infliximab-to-adalimumab switchers with IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Oct; 20(10):1714-21.
135. Ungar B, Haj-Natour O, Kopylov U, Yavzori M, Fudim E, Picard O, et al. Ashkenazi Jewish origin protects against formation of antibodies to infliximab and therapy failure. *Medicine (Baltimore)*. 2015 May; 94(8):1-7.

136. Bendtzen K, Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Monitoring immunogenicity of protein-based TNF antagonists. *Frontline Gastroenterology*. 2016; 7(2):152–154.
137. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep; 24(9):1078–85.
138. Akiho H, Yokoyama A, Abe S, Nakazono Y, Murakami M, Otsuka Y et al. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 Nov; 6(4):219-27.
139. Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar; 39(6):579–94.
140. Tysabri [highlights of prescribing information]. U.S. Food and Drug Administration. 2017.
141. Ghosh S, Panaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2010; 3(4):239-58.
142. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005 Nov; 353(18):1912-25.
143. McDonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Ver*. 2007 Jan; 24(1):CD006097.
144. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003 Jan; 348(1):24–32.
145. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007 May; 132(5): 1672–1683.
146. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2005 Jul; 353(4):375–81.
147. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2012 May; 366:1870-80.
148. Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005 Jul; 353(4):362–68.
149. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J et al. Evaluation of patients treated with Natalizumab for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N engl J Med*. 2006 Mar; 354(9): 924-33.
150. Löwenberg M, D'Haens G. Next-generation therapeutics for IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015 Jun;17(6):21.



151. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug; 369:699-710.
152. Faegan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec; 6(12):1370-7.
153. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, et al. Treatment of ulcerative Colitis with a Humanized Antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *N Engl J Med*. 2005 Jun; 352(24):2499-507.
154. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P Hanauer S, Colombel JF Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug; 369:711-21.
155. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Sep; 6(5):224-33.
156. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Aug; 18(8):1470-79.
157. Chandar AK, Singh S, Murad MH, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Jul; 21(7):1695-1708.
158. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Dec; 21(12):2879-2885.
159. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun; 41(12):1227-36.
160. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017; 15(2):229-39.
161. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369:711-21.
162. Rosario M, Dirks NL, Milch C, Parikh A, Bargfrede M, Wyant T, et al. A Review of the Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Vedolizumab. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Nov; 56(11):1287-1301.
163. Dalal SR, Cohen RD. What to Do When Biologic Agents Are Not Working in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Gastroenterology & Hepatology*. 2015 Oct; 11(10):657-665.

164. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's Disease: Pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep; 12(35):5606-5610.
165. Stelara [highlights of prescribing information]. U.S. Food and Drug Administration. 2016.
166. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustecinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017 May; 45(9):1232-43.
167. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016; 375:1946-60.
168. Toussirot E, Michel F, Béreau M, Binda D. Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: a review of long term safety and patient improvement. *Patient Prefer Adherence*. 2013 Apr; 7:369-77.
169. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct; 367(16):1519-28.
170. Leung Y, Panaccione R. Update on ustekinumab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014 Sep; 43(3):619-30.
171. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease--the McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov; 8(11):1516-22.
172. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb; 14(2):242-50.
173. Hanauer SB. Advances in Inflammatory Bowel Disease Therapeutics. *Digestive Disease Week (DDW)*. 2016 Jun; 1-4.
174. Wolf DC. Biosimilars in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22:994-7.
175. Esparteiro J. Medicamentos Biossimilares – Regulamentação Europeia e Nacional e Acesso ao Mercado. *Ordem dos Farmacêuticos*. 2016 Set; 1-60.
176. European Commission. What you need to know about Biosimilar Medicinal Product. *Consensus Information Paper*. 2013; 1-43.
177. Müller R, Renne C, Gabay C, Cassata G, Lohri A, Hasler P. The advent of biosimilars: challenges and risks. *Swiss Med Wkly*. 2014 Jul; 144:1-9.
178. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. EMA/CHMP. 2017 Sep.
179. European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency. 2017.
180. European Medicines Agency. Inflectra: EPAR summary for the public. 2013; 1-3

181. European Medicines Agency. Remsima: EPAR summary for the public. 2013; 1-3.
182. European Medicines Agency. Flixabi: EPAR summary for the public. 2016; 1-3.
183. European Medicines Agency. Cyltezo: EPAR summary for the public. 2017; 1-3.
184. Oldenburg B, Hommes D, Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Top-Down or Bottom-up?. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007 Jul;23(4):395-9.
185. Hanauer S. If biologic Therapy for IBD Cost a Dollar. *Medscape*. 2011.
186. Hanauer SB. Clinical perspectives in Crohn's disease. Turning traditional treatment strategies on their heads: current evidence for "step-up" versus "top-down". *Rev Gastroenterol Disord*. 2007;7 Suppl 2:S17-22.
187. Magro F, Portela F. Management of inflammatory Bowel Disease with Infliximab and Other Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Therapies. *Biodrugs* 2010; 24(1):3-14.
188. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 650-6.
189. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015 Nov; 310:G155-G162.
190. Bhat S, Khamo N, Abdou S, Hanson R, Khiani V, Stubbings J. The Pharmacist's Role in Biologic Management for IBD in a Health System-Integrated Practice Model. *Am J Pharm Benefits*. 2015; 7(5):215-20.
191. Kim H, Kim P, Tofade T. Managing Crohn's Disease: An Integral Role for the Hospital Pharmacist. *Pharmacy Times*. 2012 Aug.